Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

INTRAVENÖSE UND ORALE GALACTOSEBELASTUNG BEI RATTEN MIT GALACTOSAMIN-HEPATITIS

VERGLEICH DER KINETIK IN VIVO MIT DEM GALACTOSE-METABOLISMUS IN DER LEBER IN VITRO

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität-Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gunther Jörg Hofstetter
aus Würzburg

Würzburg, den 14. Mai 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

INTRAVENÖSE UND ORALE GALACTOSEBELASTUNG BEI RATTEN MIT GALACTOSAMIN-HEPATITIS

VERGLEICH DER KINETIK IN VIVO MIT DEM GALACTOSE-METABOLISMUS IN DER LEBER IN VITRO

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität-Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gunther Jörg Hofstetter
aus Würzburg

Würzburg, den 14. Mai 1981

Referent: Professor Dr. med. E. RICHTER

Korreferent: Professor Dr. med. K. KOCHSIEK

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juni 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0054

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	ABKORZUNGEN	11
III.	MATERIAL	12
	1. Versuchstiere, Tierfutter	12
	2. Substanzen	12
	3. Testansätze	13
	4. Sonstiges Arbeitsmaterial	14
	5. Geräte	14
IV.	METHODEN	15
	1. Tierhaltung	15
	2. Auslösung der exp. Lebererkrankung	15
	3. Galactosebelastung in vivo	15
	4. Galactosemetabolismus in vitro	16
	5. Konzentrationsbestimmungen	20
	6. Berechnungen	22
V.	ERGEBNISSE	29
VI.	DISKUSSION	56
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	70
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	72

I. EINLEITUNG

Die Fähigkeiten der Leber zur Synthese, Speicherung, Metabolisierung, Sekretion und Exkretion von Substanzen, machen sie zum wichtigsten Stoffwechselorgan des Körpers.
Um diese vielfältigen Funktionen zu überprüfen, sind bis heute weit über 200 Leberfunktionsproben bekannt geworden. Schon der Umfang dieses Lebertestspektrums läßt erkennen, daß die ideale Leberfunktionsprobe, die ausreichende Spezifität mit guter Empfindlichkeit verbindet, nicht existiert.

Die meisten physiologischen Leistungen der Leber verlaufen submaximal, so daß unter außergewöhnlichen Belastungen eine Reservekapazität zur Verfügung gestellt werden kann. Dies beeinträchtigt die Aussagefähigkeit einiger Leberfunktionsproben bezüglich des Ausfalls intakten Lebergewebes.
Da Galactose eine der wenigen Substanzen ist, die unter physiologischen Bedingungen Substratsättigung ermöglichen, ist davon auszugehen, daß die Kapazität der Leber dieses Monosaccharid abzubauen, voll ausgelastet werden kann (151). Bei Galactosespiegeln, die ohne Schwierigkeiten bei klinischen Galactosetoleranztests erreicht werden, kann die Eliminationsgeschwindigkeit von Galactose durch die Leber, als unabhängig von der Blutkonzentration angesehen werden (141,152).

Die Galactosebelastung stellt also unter bestimmten Bedingungen eine sehr geeignete Methode zur Messung einer quantitativen Leberzellfunktion dar (88,142,152), da der Abbau von Galactose vorwiegend in der Leber erfolgt (35,60,104) und keine Schädigung des Organs zu befürchten ist (15).
Die Verstoffwechselung in anderen Geweben ist quantitativ so gering, daß sie keinen nennenswerten Effekt auf die Galactoseblutkurve auszuüben vermag (12,152).

Schon 1906 wurde von BAUER ein oraler Galactosebelastungstest beschrieben, bei dem er den, im Urin ausgeschiedenen Zucker polarimetrisch bestimmte (9).
Die Ungenauigkeiten der Galactosebestimmung im Harn veranlassten zahlreiche Untersucher zur Weiterentwicklung des Tests, wobei sich die Zuckerbestimmung im Blut mit rein chemischen Mitteln als wesentlich zuverlässiger erwies (58,146).
Die meisten Methoden beruhten auf einer Bestimmung der reduzierenden Substanzen nach vorangegangener Zerstörung der Glucose (129,143).
Einen weiteren Fortschritt in der Verwertbarkeit des Galactosetoleranztests brachte die Entwicklung spezifisch-enzymatischer Nachweismethoden. Galactose kann entweder mit Hilfe der Galactoseoxydase bestimmt werden (3,148), oder mit der - auch in dieser Arbeit verwendeten - Galactosedehydrogenase (108,154).

Der Test mißt das Ausmaß der Verstoffwechselung von Galactose über den, von LELOIR erarbeiteten Abbauweg (19,20,79).
Die, von anderen Autoren mitgeteilten Alternativrouten, spielen eine untergeordnete Rolle (1,27,54,97).
Galactose wird, wie in Abbildung 1 dargestellt, durch Galactokinase, in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (26, 61), irreversibel zu Galactose-1-Phosphat phosphoryliert (4).
Die Galactokinase befindet sich im Zytosol der Leberzelle (24).
Die Reaktion benötigt ATP und bivalente Kationen, sowie weitere Aktivatoren, welche im Methodikteil aufgeführt werden (7,57,124).
Das gebildete Galactose-1-Phosphat wird anschließend mit UDP-Glucose zu UDP-Galactose und Glucose-1-Phosphat umgesetzt.
Das Enzym welches diese Reaktion katalysiert, ist die Galactose-1-Phosphat Uridyltransferase. Sie ist bei der klas-

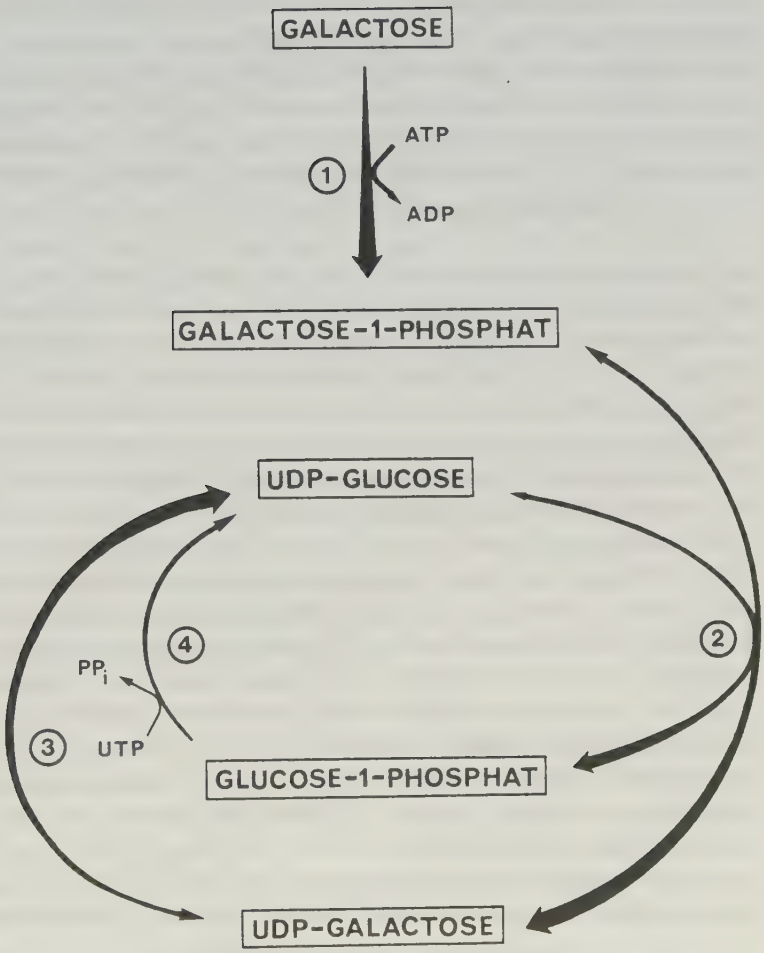


Abbildung 1 Hauptstoffwechselweg der Galactose in der Leber

1 = Galactokinase (EC 2.7.1.6.)
2 = Galactose-1-Phosphat-Uridyltransferase (EC 2.7.7.12.)
3 = UDP-Galactose-4-Epimerase (EC 5.1.3.2.)
4 = UTP:Glucose-1-Phosphat-Uridyltransferase (EC 2.7.7.9.)

sischen Form der hereditären Galactosämie in ihrer Aktivität vermindert oder fehlt ganz (55,59).
Die Umwandlung von UDP-Galactose zu UDP-Glucose erfolgt durch eine sogenannte Waldensche Umkehr an C-4 der Galactose mit Hilfe des zytoplasmatischen Enzyms UDP-Galactose-4-Epimerase (89). UDP-Glucose und Glucose-1-Phosphat können weiter im Stoffwechsel verwertet werden.

Das Coenzym beim Epimeraseschritt ist NAD; es wird durch den Redoxzustand der Leber beeinflußt. Je mehr von dem reduzierten $NADH_2$ vorliegt, desto stärker wird die Epimerase gehemmt (103,119). Der $NADH_2$-Spiegel übt einen Kontrolleffekt auf den Galactosemetabolismus aus. Man kann die Galactoseeliminationsgeschwindigkeit als eine Funktion des Redoxzustandes des Leberzytoplasmas betrachten (37,118). Da angenommen werden kann, daß das $NADH_2$/NAD Verhältnis im Gleichgewicht mit dem Lactat/Pyruvat Verhältnis der Leber steht (52), sollte eine Änderung dieses Quotienten die Geschwindigkeit der Galactoseelimination beeinflussen (145). Dies trifft zum Beispiel für die verminderte Galactoseelimination unter Äthylalkohol und Aldehyden zu (56,120,121, 129,144). Äthanol vermindert die Epimeraseaktivität durch eine Erhöhung des $NADH_2$ gegenüber dem NAD. Dadurch fällt vermehrt Galactose-1-Phosphat an, welches seinerseits den geschwindigkeitsbestimmenden Galactokinaseschritt zu hemmen vermag (63,67,71,153).
Auf die Beeinflussungsmöglichkeiten der Galactoseverwertung wird in der Diskussion dieser Arbeit nochmals eingegangen.

Zur Durchführung eines Galactosetoleranztests ist die orale und die intravenöse Applikation möglich.
Die Galactosebelastung ist dabei geeignet für die Verlaufskontrolle bei akuter und chronischer Hepatitis und bei Le-

berzirrhose (50,93,105,107,136), als Suchreaktion bei latenten Leberschäden und allgemein zur Bestimmung des Schweregrades und der Prognose eines Leberschadens (14,48,98). Außerdem ist sie aufschlußreich für die Differentialdiagnose zwischen parenchymatösem und obstruktivem Ikterus (133). Bei Fettleber fällt der Test wie bei Gesunden aus (48).
Für diese klinischen Belange wird überwiegend eine orale Galactosebelastung durchgeführt, wobei der Verlauf der Plasmakonzentrationskurve, oder nur eine Blutkonzentration nach 90 oder 120 Minuten als Kriterium herangezogen werden (5,11, 48,86,105).

Die intravenöse Belastung, mit Berechnung der Eliminationskonstanten und Halbwertszeiten nach DOST (32,33), oder der GEC - als Kriterium für die Beurteilung der funktionierenden Leberzellmasse (50,88,142) - wird sowohl unter klinischer (16,17,74,95,98,117,133-137,156), als auch unter theoretisch-experimenteller Fragestellung durchgeführt (12, 13,49,61,63,138-142,149). Von einigen Autoren liegen auch vergleichende Untersuchungen von intravenöser und oraler Applikation vor (36,77,93,129,150).

Bei intravenöser Zufuhr kann die Galactoseplasmakonzentration-Zeit-Kurve - nach TYGSTRUP - grob in drei Abschnitte unterteilt werden (143).
Der erste Teil besteht aus einem steilen Kurvenanstieg und einem relativ raschen Konzentrationsabfall innerhalb der nächsten 10 bis 15 Minuten. Verantwortlich für dieses Kurvenbild sind hauptsächlich Verteilungsvorgänge und hepatische, sowie renale Elimination von Galactose.
Der zweite Kurvenabschnitt fällt linear - andere Autoren sprechen von einem exponentiellen Abfall (12,25,29) - bis zu einer Konzentration, bei der die Grenze der Substrat-

sättigung der Galactokinase unterschritten wird (151,152). Die Steilheit dieses Kurventeils ist ein Maß für die GEC der Leber (143).
Während des dritten Kurvenabschnittes ist das abbauende Enzymsystem, bei Galactosekonzentrationen unter 2 - 3 mmol/l, ungesättigt (29,152), und die hepatische Clearance ist nahezu vollständig (139).

Die Berechnung der GEC ist also einfach, erfaßt jedoch einen gewissen extrahepatischen Galactoseabbau (18,152), sowie einen renal ausgeschiedenen Anteil mit (29,38,140). Dieser mögliche Fehler dürfte bei der oralen Belastung ebenfalls von Bedeutung sein. Die Berechnung der kinetischen Größen ist bei oraler Galactosegabe jedoch problematischer, weil hierbei der Blutspiegel nicht allein Ausdruck der Elimination, sondern Resultante aus Invasion und Elimination ist (30).

Der durch die Niere ausgeschiedene Anteil ist proportional dem Blutgalactosespiegel. Bei normaler Eliminationsgeschwindigkeit durch die Leber ist dieser Anteil gering, kann jedoch bei verminderter GEC in beträchtlichem Umfang - nach höheren und nach niedrigeren Werten - variieren (29,140,151).

Aufgrund neuer experimenteller Befunde erscheint es möglich, nach oraler oder intravenöser Verabreichung von 14-C-Galactose, die GEC durch Messung von 14-CO_2 im Atem zu bestimmen (22,23,42,127).

Die orale Belastung bietet den Vorteil der einfachen und komplikationslosen Handhabung.
Oral zugeführte Galactose wird unter normalen Umständen vollständig und sehr rasch resorbiert, wobei die Resorption

aktiv und - je nach Angebot - über den gesamten Dünndarm gleichmäßig erfolgen soll (51,91,92).
Mögliche Beeinflussungen der Galactosämiekurve durch Magenentleerungsstörungen und Resorptionsstörungen müssen jedoch diskutiert werden (91,92,128). Die Resorptionsrate ist abhängig vom Funktionszustand der Darmschleimhaut und kann, durch gelegentlich auftretende Diarrhöen, hochgradig vermindert sein (105).
Da außerdem ein enteraler und ein hepatischer "first pass effect" für Galactose anzunehmen sind (39,65,113,114,130), ergibt sich ein weiterer Unsicherheitsfaktor in der Beurteilung des Testergebnisses. Zu berücksichtigen sind auch Abnormitäten der portalen Strombahn und Kollateralkreisläufe.

Die intravenöse Belastung umgeht dies. Für die Routinediagnostik sind aber der größere Aufwand, das große Injektionsvolumen, sowie die Möglichkeit zu Venenreizungen (95) und pyrogenen Reaktionen von Nachteil (105).

Haben die oben aufgezeigten Störmöglichkeiten keinen nennenswerten Einfluß auf den Galactosetoleranztest, dann sollte das Ergebnis der oralen Belastung, wenn es als "orale Galactoseclearance" berechnet wird, mit dem Ergebnis der GEC korrelieren, sofern die unterschiedlichen Dimensionen berücksichtigt werden.
GEC und "orale Clearance" sollten insbesondere in vergleichbarer Weise von der Enzymaktivität in der Leber abhängig sein (61,115,123).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es zu prüfen, inwieweit bei der, durch Galactosamingabe induzierten Hepatitis der Ratte, die Aktivität der Galactokinase in der Leber verändert ist. Es soll geklärt werden, ob die funktionierende

Leberzellmasse - welche durch Enzymaktivitätsmessungen in vitro quantitativ bestimmt werden soll - besser mit einer oralen oder mit einer intravenösen Galactosebelastung abzuschätzen ist.

Es wird nun noch auf die pathophysiologischen und histologischen Kriterien der experimentellen Lebererkrankung "Galactosamin-Hepatitis" eingegangen.

Die intraperitoneale Verabreichung von 1 g/kg Körpergewicht Galactosamin verursacht an der Ratte diffuse Leberzellschädigungen, die in ihren funktionellen und histologischen Befunden dem Bild einer viralen Hepatitis beim Menschen sehr ähnlich sind (68,99).

Makroskopisch erscheinen die Lebern blaß, grau-gelblich und von verminderter Konsistenz. Das mittlere Lebergewicht nimmt signifikant ab (80).
Histologisch beobachtet man entzündliche Infiltrate in den Periportalfeldern und proliferierende Gallengänge. Die Leberläppchen lassen disseminierte Einzelzell- und Gruppennekrosen, sowie Councilman-Körperchen erkennen. Die Kupfferschen Sternzellen sind vergrößert und, wie auch die Mitosen, in ihrer Zahl vermehrt (80,90).
Elektronenmikroskopisch unterscheidet sich die Galactosamin-Hepatitis in einigen Aspekten von der menschlichen Virushepatitis. Man erkennt stark geschädigte Mitochondrien, große Vakuolen, die Plasmaproteine beinhalten, eine Degranulation und Dilatation des rauhen und Hypertrophie des glatten endoplasmatischen Retikulums. Die Veränderungen an den Nukleoli und die Verminderung der Ribosomenzahl können als Ausdruck einer Störung des Ribonucleinsäurestoffwechsels gewertet werden. Außerdem sieht man Liposomen und größere

Fettropfen, was auf eine geschädigte Lipoproteinsynthese oder -sekretion hinweist (90,126).
Die Leberglykogenspeicher sind fast vollständig entleert. Der Lactat/Pyruvat- und der ATP/ADP-Quotient bleiben innerhalb des Normbereiches, während die Summe der Adeninnukleotide abnimmt (68,99).

Die pathologischen Veränderungen sind - dosisabhängig - am schwersten nach ca. 48 Stunden nach Galactosamingabe. Wird Galactosamin abgesetzt, so tritt eine scheinbar vollständige Restitution der Leber innerhalb mehrerer Tage ein. Etwa vier Wochen später, sind keine histologischen Abnormitäten mehr zu erkennen (80).

Bei der Galactosamin-Hepatitis wird, neben der typischen Erhöhung der Serumtransaminasen und des Bilirubins, eine Verminderung des Gesamteiweißes beobachtet (68,99,102). Außerdem besteht eine erhebliche Blutungsneigung, welche auf eine ausgeprägte Bildungsstörung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren (43,76,100) und eine gleichzeitig ablaufende Verbrauchskoagulopathie (43,94) zurückzuführen ist. Aus diesen Gründen mußte der operative Eingriff bei der Durchführung der vorliegenden Versuche gering gehalten werden.

Über die Genese der pathologischen Veränderungen bei Galactosamin-Hepatitis bestehen verschiedene Vorstellungen: Galactosamin wird in der Leber, über den gleichen Stoffwechselweg wie oben für Galactose beschrieben, zu UDP-Aminozuckern umgesetzt (87,153). Das Mißverhältnis zwischen Anhäufung von UDP-Aminozuckern und einer unzureichenden Uridinphosphatbiosynthese, führt zu einem ausgeprägten Mangel an UTP, UDP-Glucose und UDP-Galactose - von KEPPLER und DECKER als "trapping" bezeichnet (70).

Die Entwicklung der Leberschädigung durch eine direkte toxische Wirkung von Galactosamin-Metaboliten kann wohl ausgeschlossen werden (28,72). In der Hauptsache muß der Uridylatmangel für die Störungen im Protein-, Glycoproteid-, Lipid- und Nucleinsäure-Stoffwechsel verantwortlich gemacht werden (72,100).
Im Vordergrund der Interessen stehen hierbei die Depression 1.) der UDP-Glucose- und UDP-Galactose-abhängigen Synthese des Zuckeranteils von Membranen (34) und 2.) der UTP-abhängigen Bildung von Ribonucleinsäuren (73,75).
Nach GRON und LIEHR et al. spielen - neben dem metabolisch induzierten Membrandefekt durch das Uridinphosphat-"trapping" (69,101) - auch extrahepatozelluläre Mechanismen eine ursächliche Rolle bei der Pathogenese des Leberschadens.

Galactosamin verursacht demnach eine Mastzelldegranulation mit Histaminfreisetzung. Dies führt, infolge gesteigerter Resorption durch die ödematöse Colonschleimhaut, zu einer Endotoxinämie. Die bakteriellen Endotoxine bewirken eine Komplementaktivierung (C_3) und Anaphylatoxinfreisetzung, welche für die starke Entzündungsreaktion und die Leberzellnekrosen verantwortlich gemacht werden können (44,45,83,84). Wahrscheinlich dienen dabei die biochemisch veränderten Hepatozyten als "targets" für die zytolytische Aktivität (83).

II. ABKÜRZUNGEN

α	Eliminationskonstante
A	fiktive initiale Konzentration
ANIT	Alpha-Naphthyl-Isothiocyanat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under Curve
c	Konzentration
Cl	Orale Clearance
D	Dosis
EA	Enzymaktivität
Gal	Galactose
GalN	Galactosamin
Gal-1-P	Galactose-1-Phosphat
GEC	Galactose Elimination Capacity
Ges.E.	Gesamteiweiß
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
Ko	Kontrolltier
korr	korrigiert
LG	Lebergewicht
mM	millimolar
MW ± s	Mittelwert und Standardabweichung
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanz der Mittelwertpaardifferenzen
r	Korrelationskoeffizient
rel.	relativ
t	Zeit
UDP	Uridindiphosphat
UTP	Uridintriphosphat
Upm	Umdrehungen pro Minute

III. MATERIAL

1. VERSUCHSTIERE, TIERFUTTER

Männliche Ratten vom Stamm FW 49
Dr. K. Thomae, Biberach/Riss, W. Germany
Altromin^{R} - Standardfutter
Altromin, Lage/Lippe, W. Germany

2. SUBSTANZEN

Aceton	Aceton zur Analyse, Art. Nr. 14 E. Merck, Darmstadt
ANIT	Alpha-Naphthyl-Isothiocyanat EGA-Chemie, Steinheim
Äther	Äther zur Narkose, Reg. Nr. A 254 Hoechst AG, Frankfurt
ATP	Adenosintriphosphat, Nr. 126 888 Boehringer, Mannheim
AP	Alkal. Phosphatase, Nr. 108 138 Boehringer, Mannheim
Aqua dest.	Ampuwa^{R} Fresenius, Bad Homburg
Biuret-Reagenz	Eigene Herstellung -
Galactose	D-(+)-Galactose, Art. Nr. 4060 E. Merck, Darmstadt
Galactose-1-Phosphat	Galactose-1-Phosphat, Nr. 104 990 Boehringer, Mannheim
Galactosamin-HCl	Hepasamin^{R}, Art. Nr. 7411 Carl Roth, Karlsruhe

Heparin	Liquemin^{R}, 10000 USP.E./ml Hoffmann La Roche, Grenzach-Whylen
Humanalbumin	Salzarm 20 %, Reg. Nr. H 822 Behringwerke, Marburg
Magnesiumchlorid	$MgCl_2$, Art. Nr. 5833 E. Merck, Darmstadt
Monitrol I	Dade Division LOT No LTD - 137 A American Hospital Supply Corporat. Miami Fl. 33 152, USA
Mercaptoäthanol	2-Mercaptoäthanol, Art. Nr. 5740 E. Merck, Darmstadt
NaCl-Lösung	Isotonische Kochsalzlösung, 9 g/l Fresenius, Bad Homburg
Natriumfluorid	NaF zur Analyse, Art. Nr. 6449 E. Merck, Darmstadt
Olivenöl	Oleum olivea neutralisatum sterilisatum pH VI, Nr. 193 093
Perchlorsäure	Perchlorsäure 0,33 N, Nr. 125 369 Boehringer, Mannheim
SVT-Puffer	pH 7,4, Saccharose ($2,5 \times 10^{-1}$ M) Titriplex III x 2 H_2O (10^{-3} M) Tris (2×10^{-2} M)
Tris	Tris(hydroxymehtyl)-aminomethan, Art. Nr. 8386, E. Merck, Darmstadt

3. TESTANSÄTZE

Bilirubin	Test-Combination, Nr. 123 919 Boehringer, Mannheim
Galactose	Test-Combination, Nr. 124 273 Boehringer, Mannheim
GPT	Test-Combination, Nr. 124 621 Boehringer, Mannheim

4. SONSTIGES ARBEITSMATERIAL

Nahtmaterial	Chromcatgut steril, Nr. 2 Pirastro
Katheter	Teflon 0,5 x 1,0 mm Deutsch & Neumann, Berlin
Kanülen	Handelsübliche Einmalkanülen

5. GERÄTE

Infusionspumpe	Unita I B.Braun, Melsungen
Photometer	Spektralphotometer DP-Digital Leitz, Wetzlar Eppendorf Photometer 1101 M Eppendorf Gerätebau, Hamburg
Thermostat	Eppendorf Thermostat 34 d Eppendorf Gerätebau, Hamburg
Homogenisator	Potter-Elvehjem Ultraschallgerät J-17 A Branson Schallkraft AG, Heusenstamm
Zentrifugen	Eppendorf Zentrifuge 3200 Eppendorf Gerätebau, Hamburg Sorvall Superspeed RC 2-B Sorvall Inc., Norwalk, Conneticut Hettich Rotana S A. Hettich, Tuttlingen
Inkubator	Inkubator Type 71 20 62 B. Braun, Melsungen
Waagen	Alle Waagen von A. Sauter KG, Ebingen

IV. METHODEN

1. TIERHALTUNG

Die 170 bis 230 Gramm schweren, männlichen Wistar-Ratten wurden unter konstanten Raumbedingungen in Käfigen zu je fünf Tieren gehalten. Sie erhielten Altromin^{R}-Standardfutter und Wasser ad libitum.

2. AUSLÖSUNG DER EXPERIMENTELLEN LEBERERKRANKUNG

Zur Auslösung der Galactosamin-Hepatitis wurde den Tieren 48 Stunden vor Versuchsbeginn 1 Gramm Galactosamin/kg Körpergewicht (gelöst in 10 ml steriler, isotonischer Kochsalzlösung/kg Körpergewicht) intraperitoneal gespritzt. Das Injektionsvolumen betrug somit zwischen 1,7 und 2,3 ml.

3. GALACTOSEBELASTUNG IN VIVO

Für die intravenöse Galactosebelastung wurde den Tieren in oberflächlicher Äthernarkose ein Polyäthylenkatheter in die Vena und Arteria femoralis vorgeschoben, fixiert und die Operationswunde wieder vernäht.
Zur Minderung der Blutgerinnung erhielten die Kontrolltiere 250 IE Heparin/kg Körpergewicht.

Mit Hilfe einer Infusionspumpe wurden innerhalb von 5 Minuten 200 mg Galactose - gelöst in 1 ml Aqua dest. - intravenös verabfolgt und anschließend, jeweils zu den angegebenen Zeiten nach Infusionsbeginn (Tabellen 10 und 11), 50 µl Blut

über den arteriellen Katheter entnommen. Nach den Untersuchungen von LINDSKOV (85) ist bei intravenösen Galactosebelastungstests die Zuckerbestimmung im Venenblut nicht sehr geeignet und deshalb die Entnahme arteriellen oder kapillären Blutes vorzuziehen.
Während der gesamten Versuchsdauer waren die Tiere wach und in einem Zwangskäfig fixiert. Die letzte Blutentnahme erfolgte nach 90 Minuten.

Vor der oralen Galactosebelastung waren die Tiere mit Wasser ad libitum 24 Stunden nüchtern gesetzt. Über eine Schlundsonde wurden 200 mg Galactose - gelöst in 1 ml Aqua dest. - oral appliziert und nachfolgend, zu den angegebenen Zeiten nach Beginn der Galactosefütterung (Tabellen 12 und 13), 50 µl Blut aus dem Rattenschwanz entnommen.
Während der Versuchsdauer befanden sich die Tiere in ihren Käfigen. Die letzte Probenentnahme erfolgte bei den Kontrolltieren nach 180 und bei den Hepatitistieren nach 210 Minuten.

4. GALACTOSEMETABOLISMUS IN VITRO

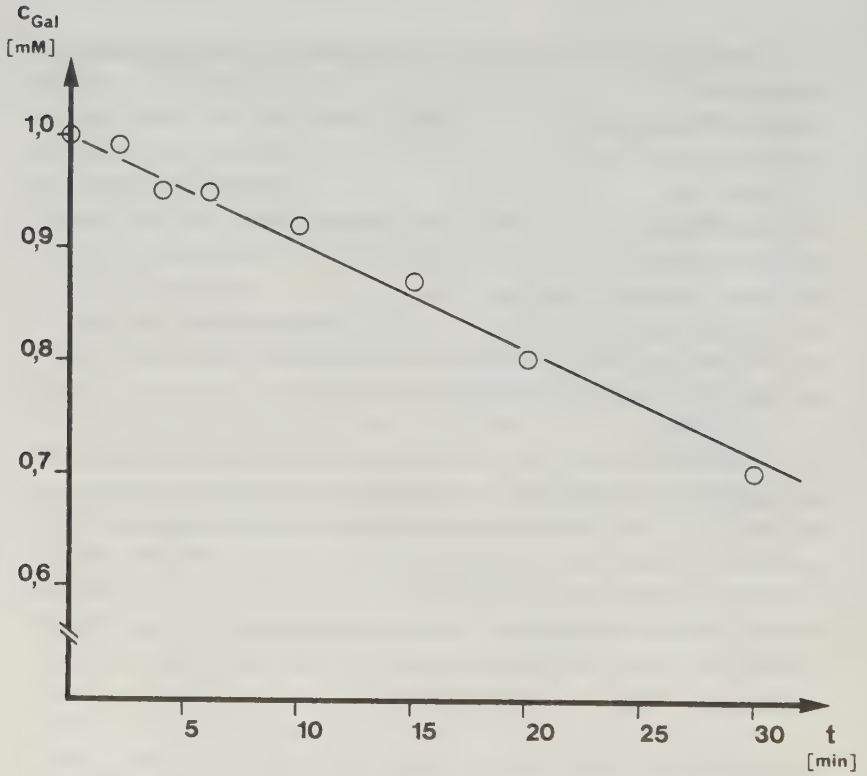
Nach Beendigung der Blutentnahmen wurden die Tiere arteriell entblutet und anschließend die Lebern entnommen und gewogen. Die weitere Aufarbeitung geschah unter ständiger Kühlung bei 0° C, um Aktivitätsverluste der Enzyme zu vermeiden. Jede einzelne Leber wurde mit ca. 50 ml SVT-Puffer im Potter-Elvehjem mechanisch zerkleinert, das erhaltene Homogenat mit weiterem SVT-Puffer bis zu einem Verhältnis von 1:10 verdünnt und anschließend 5 x 5 Sekunden lang mit Ultraschall behandelt. Nach Zentrifugation (2 x 20 Minuten, 12 000 Upm, Rotor SS 34, Sorvall) wurde die Galactokinaseaktivität im Oberstand gemessen.

Der Testansatz, modifiziert nach SHERMAN und ADLER (124,125), enthielt:
0,6 µmol Galactose
9,0 µmol ATP
7,5 µmol NaF
7,5 µmol $MgCl_2$
15 µmol Mercaptoäthanol
300 µmol Tris-HCl (pH 7,8) und
100 µl Homogenatüberstand in einem Gesamtvolumen von 600 µl. Bei diesem Ansatz konnte auf die Verwendung radioaktiv markierter Galactose verzichtet werden.

Die Inkubation erfolgte über 30 Minuten bei 37° C in Eppendorfgefäßen. Durch Erhitzen auf 95° C für 5 Minuten wurde die Reaktion gestoppt und der Testansatz anschließend 4 Minuten lang zentrifugiert.

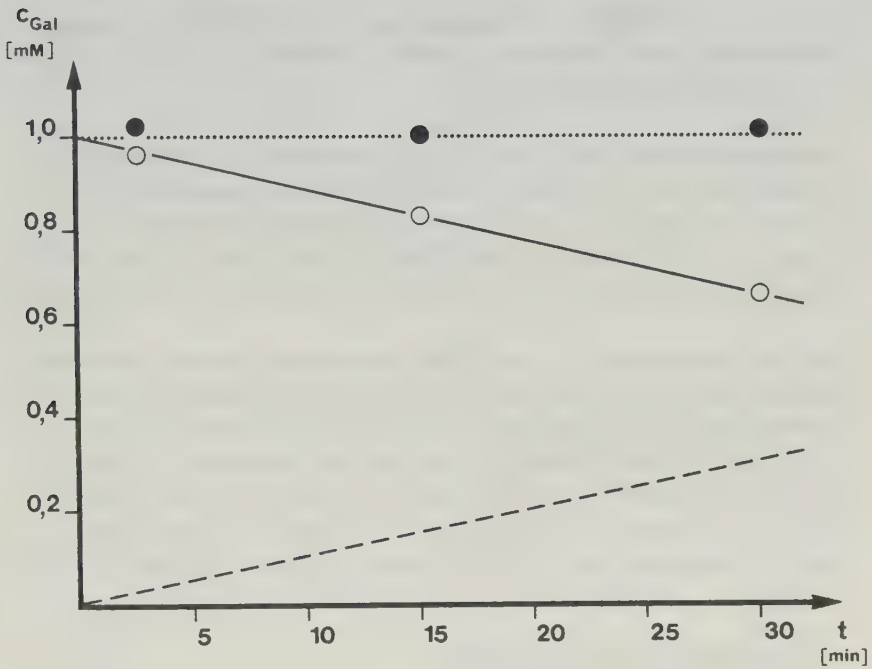
Unter diesen Bedingungen liegt die Galactose in einer Konzentration von 1 mM vor und nimmt während der gesamten Versuchsdauer linear ab (Abbildung 2).

Die Konzentrationsdifferenz gegenüber dem Ausgangswert entspricht der Konzentrationszunahme des, durch die Galactokinase gebildeten Galactose-1-Phosphats. Dies konnte wiederum durch Rückführung des Galactose-1-Phosphats in Galactose mit Hilfe der alkalischen Phosphatase und anschließender Messung der Gesamtgalactosekonzentration gezeigt werden. Die Differenz zwischen dieser Gesamtgalactose und der, nach Stoppen der Reaktion im Inkubationsansatz vorhandenen Galactose, entsprach deshalb dem nach 30 Minuten gebildeten Galactose-1-Phosphat (Abbildung 3). Die Enzymaktivität konnte somit über das gebildete Reaktionsprodukt als µmol Galactoseumsatz pro Minute berechnet werden.



t (min)	0	2	4	6	10	15	20	30
c (mM)	1,00	0,99	0,95	0,95	0,92	0,87	0,80	0,70

Abbildung 2 Konzentrationsabnahme von Galactose mit der Zeit im beschriebenen Inkubationsansatz bei 37° C.



t (min)	2	15	30
c_{Ges} (mM)	1,02	0,99	0,97
c_{Gal} (mM)	0,96	0,82	0,67

Abbildung 3 Konzentrationsabnahme der Galactose (○—○) bzw. Konzentrationszunahme von Galactose-1-Phosphat (– – – –) mit der Zeit im beschriebenen Inkubationsansatz. Die gepunktete (●····●) Linie stellt den Konzentrationsverlauf der Gesamtgalactose nach Rückführung von Galactose-1-Phosphat in Galactose dar.

Wurde das Enzym vor Inkubationsbeginn durch Erhitzen des Homogenats für 5 Minuten auf 95° C denaturiert, so blieb dieser Galactoseumsatz aus.

Bei Verminderung des eingesetzten Homogenatüberstandes von 100 µl auf 50 µl, betrug die Konzentrationszunahme des Galactose-1-Phosphats nach 30 Minuten anstatt 0,42 mM nur noch 0,22 mM im Mittel (Abbildung 4). Der Galactoseumsatz in vitro ist somit der eingesetzten Enzymmenge proportional.

Um zu überprüfen, ob unter den angegebenen Meßbedingungen Substratsättigung vorliegt, wurde die Galactoseausgangskonzentration verdoppelt bzw. verdreifacht. Hierbei blieb der nach 30 Minuten ermittelte Anstieg des phosphorylierten Zuckers innerhalb der Meßgenauigkeit konstant (Abbildung 4). Ähnliche Ergebnisse fanden JÄKEL und GRÜN (57) auch bei der Untersuchung der Galactokinase der Schweineleber.

5. KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN

Die entnommenen Blutproben wurden mit 250 µl Perchlorsäure (0,33 N) enteiweißt, sofort zentrifugiert (4 Minuten, Eppendorf Zentrifuge) und der Oberstand abpipettiert. Die darin enthaltene Galactose wurde mit Hilfe der Boehringer Test-Combination gemessen. In den Inkubationsansätzen erfolgte die Bestimmung von Galactose und Galactose-1-Phosphat nach den Methoden von KURZ und WALLENFELS (78) und von GITZELMANN (40).

Nach Beendigung des Galactosetoleranztests wurde im Serum der Tiere die GPT und das Gesamtbilirubin mit den angegebenen Test-Combinationen bestimmt.

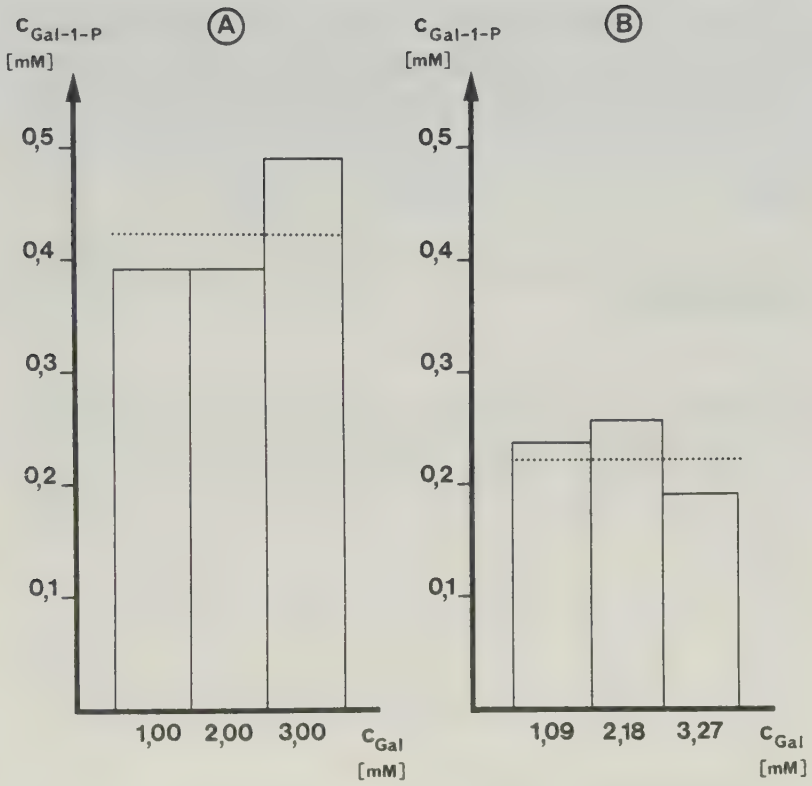


Abbildung 4 Gebildetes Galactose-1-Phosphat nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei 37° C.

A) 100 µl Enzympräparat, versch. Substratkonzentrationen

B) 50 µl Enzympräparat, versch. Substratkonzentrationen

Zur Messung des Gesamteiweißes wurde 50 µl Serum mit 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung und mit 2,5 ml Biuret-Reagenz versetzt. Nach 30 Minuten wurde im Eppendorf Photometer (Filter 546 nm) die Extinktion der Probe gegen den Leerwert gemessen und mit der eines Proteinstandards (Monitrol^{R}) verglichen.

6. BERECHNUNGEN

Dosis

Da ein Teil der verabfolgten Galactose während der Versuchsdauer renal eliminiert wird, muß für die Berechnung der hepatischen GEC oder der hepatischen Clearance die Dosis korrigiert werden (D_{korr}). Dazu wurden jeweils gleich vorbehandelte Tiere in einem getrennten Versuch mit 200 mg Galactose intravenös oder oral belastet. Auf Blutentnahmen wurde verzichtet und nur über 24 Stunden die renale Galactoseausscheidung gemessen (Tabellen 1-5). Für die jeweiligen Kollektive wurde dann die durchschnittlich im Urin ausgeschiedene Galactosemenge von der verabfolgten Dosis abgezogen.

Galactoseeliminationskapazität

Aus dem linearen Teil der Plasma-Galactose-Eliminationskurve wurde durch lineare Regression die initiale Konzentration A und die Eliminationskonstante α berechnet.

Die GEC läßt sich dann folgendermaßen errechnen:

$$GEC = \frac{D_{korr}}{A} \cdot \alpha \quad [\mu mol/min]$$

Weitere Korrekturfaktoren (142) wurden nicht verwendet.

Clearance

Die orale Clearance wurde über die korrigierte Dosis und die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve berechnet.

$$Cl = \frac{D_{korr}}{AUC} \qquad [ml/min]$$

Die Flächen unter den Plasmakurven wurden durch Ausschneiden und Wiegen ermittelt.

Statistische Berechnungen

Für Signifikanzberechnungen wurde der U-Test nach MANN-WHITNEY verwendet (Hewlett Packard 9851, S-statistical methods, Vol. 3).

Tier Nr.	KG	24-h-Urin	c_{Gal} im Urin	% der appl. Menge
	g	ml	mg/dl	
1	197	19,5	328	32,0
2	195	14,0	522	36,6
3	203	13,5	497	33,6
4	196	13,0	512	33,3
5	198	14,5	478	34,6
6	208	22,0	393	43,3
7	203	17,5	428	37,5
MW	200	16,3	451	35,8
±s	5	3,5	71	3,8

Tabelle 1 Biologische Daten und im 24-h-Urin ausgeschiedene Galactosemenge eines KONTROLLkollektivs bei INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KG	Bilirubin	GPT	Ges.E.	24-h-Urin	c_{Gal} im Urin	% der appl. Menge
	g	mg/dl	U/L	g/dl	ml	mg/dl	
1	220	0,22	44	5,46	17,0	397	33,8
2	220	0,43	65	5,16	13,0	634	41,2
3	195	2,38	141	4,30	5,5	1297	37,5
4	198	0,76	272	3,74	8,0	1360	54,4
5	219	0,32	120	5,16	13,5	663	44,8
6	185	1,19	163	4,30	9,0	886	39,9
7	210	0,76	239	4,22	14,5	644	46,7
8	200	4,86	750	2,80	3,5	2125	37,2
MW	206	1,37	224	4,39	10,5	1001	41,9
±s	13	1,57	226	0,87	4,7	565	6,5
							$p < 0,05$

Tabelle 2 Biologische Daten, Leberfunktionsproben und im 24-h-Urin ausgeschiedene Galactosemenge eines Kollektivs mit GALACTOSAMIN-Hepatitis bei INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KG	24-h-Urin	c_{Gal} im Urin	% der appl. Menge
	g	ml	mg/dl	
1	171	8,6	692	29,8
2	172	12,0	598	35,9
3	172	8,0	886	35,5
4	170	11,2	618	34,6
5	174	8,6	752	32,4
6	172	9,3	707	32,9
MW	172	9,6	709	33,5
±s	1	1,6	104	2,3

Tabelle 3 Biologische Daten und im 24-h-Urin ausgeschiedene Galactosemenge eines KONTROLLkollektivs bei ORALER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KG	Bilirubin	GPT	Ges.E.	24-h-Urin	c_{Gal} im Urin	% der appl. Menge
	g	mg/dl	U/L	g/dl	ml	mg/dl	
1	211	1,08	163	4,12	10,0	842	42,1
2	192	5,40	234	4,03	17,0	558	50,0
3	205	0,43	49	4,81	18,5	448	41,5
4	173	3,13	1256	3,89	10,0	921	46,1
5	171	4,97	587	3,42	19,5	543	52,9
6	205	0,86	116	3,68	14,0	762	53,4
7	203	1,84	210	3,77	13,0	591	57,9
MW	195	2,53	374	3,96	14,6	714	49,1
±s	17	2,01	426	0,44	3,9	187	6,2
							$p < 0,01$

Tabelle 4 Biologische Daten, Leberfunktionsproben und im 24-h-Urin ausgeschiedene Galactosemenge eines Kollektivs mit GALACTOSAMIN-Hepatitis bei ORALER Applikation von 200 mg Galactose.

	KG	24-h-Urin	c_{Gal} im Urin	% der appl. Menge
	g	ml	mg/dl	
KONTROLLEN	200	16,3	451	35,8
200 mg Gal i.v.	± 5	± 3,5	± 71	± 3,8
GALN-HEPATITIS	206	10,5	1001	41,9
200 mg Gal i.v.	± 13	± 4,7	± 565	± 6,5
KONTROLLEN	172	9,6	709	33,5
200 mg Gal oral	± 1	± 1,6	± 104	± 2,3
GALN-HEPATITIS	195	14,6	714	49,1
200 mg Gal oral	± 17	± 3,9	± 187	± 6,2

Tabelle 5 Mittelwerte (± s) der biologischen Daten und der im 24-h-Urin ausgeschiedenen Galactosemengen. Vergleich der KONTROLLkollektive mit den Kollektiven, die eine GALACTOSAMIN-Hepatitis hatten.

V. ERGEBNISSE

In den Tabellen 6 und 8 sind die biologischen Daten und klinisch-chemischen Meßwerte der Kontrolltiere zusammengestellt. Tabelle 6 zeigt das Kollektiv, dem 200 mg Galactose, gelöst in 1 ml Aqua dest., intravenös verabreicht worden ist. Die in Tabelle 8 aufgeführten Tiere haben die gleiche Menge Galactose per os über eine Schlundsonde erhalten.
Die mit Galactosamin vorbehandelten Ratten sind in den Tabellen 7 und 9, ebenfalls unter Berücksichtigung der verschiedenen Applikationsformen, wiedergegeben.

Bei den kranken Tieren findet man gegenüber den Kontrollen eine deutliche Hyperbilirubinämie und eine starke Erhöhung der GPT, bei erniedrigtem Gesamteiweiß, als Ausdruck der, durch die Applikation von Galactosamin hervorgerufenen Leberzellschädigung.
Vergleicht man die Mittelwerte der relativen Lebergewichte miteinander, so findet man bei den intravenös belasteten Kollektiven (Tabellen 6 und 7) die niedrigeren Werte bei den Hepatitistieren. Im Gegensatz dazu, ist bei den oral belasteten Versuchskollektiven (Tabellen 8 und 9) die Leber bei den galactosamingeschädigten Ratten gegenüber den Kontrollen vergrößert.

Die Tabelle 10 enthält die gemessenen Galactoseplasmakonzentrationen zu den angegebenen Blutentnahmezeiten nach intravenöser Belastung der Kontrolltiere.
In Tabelle 11 sind analog dazu die Meßwerte der kranken Tiere aufgeführt. Die Berechnung der Mittelwerte ergibt anfänglich keine, mit zunehmender Zeitdauer deutlicher werdende Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Tier Nr.	KG	LG	Rel.LG	Bilirubin	GPT	Ges.E.
	g	g	g/100 g KG	mg/dl	U/L	g/dl
1	220	10,1	4,59	0,23	25	4,00
2	210	9,2	4,38	0,26	25	3,81
3	220	9,6	4,36	0,27	21	3,99
4	228	10,3	4,52	0,27	24	4,50
5	230	10,5	4,57	0,26	16	3,91
6	215	9,8	4,56	0,30	29	3,99
MW	221	9,9	4,50	0,27	23	4,03
±s	8	0,5	0,10	0,02	4	0,24

Tabelle 6 Biologische Daten und Leberfunktionsproben von sechs Ratten des KONTROLLkollektivs bei INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KG	LG	Rel.LG	Bilirubin	GPT	Ges.E.
	g	g	g/100 g KG	mg/dl	U/L	g/dl
1	200	9,0	4,50	0,97	161	3,61
2	200	7,7	3,85	0,59	96	3,00
3	200	6,8	3,40	4,37	662	2,52
4	190	8,4	4,42	1,62	479	2,85
5	184	6,2	3,37	4,64	1298	3,39
6	199	8,2	4,12	0,86	189	2,98
MW	196	7,7	3,94	2,18	481	3,06
±s	7	1,0	0,49	1,84	455	0,39
	$P<0,005$	$P<0,005$	$P<0,05$	$P<0,005$	$P<0,005$	$P<0,005$

Tabelle 7 Biologische Daten und Leberfunktionsproben von sechs Ratten des Kollektivs mit GALACTOSAMIN-Hepatitis bei INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KG	LG	Rel.LG	Bilirubin	GPT	Ges.E.
	g	g	g/100 g KG	mg/dl	U/L	g/dl
1	188	6,0	3,19	0,38	13	4,27
2	198	6,5	3,28	0,30	13	4,88
3	182	6,2	3,41	0,31	14	4,99
4	182	6,2	3,41	0,36	10	4,77
5	203	6,5	3,20	0,32	14	4,83
6	185	6,0	3,24	0,37	15	4,99
MW	190	6,2	3,29	0,34	13	4,79
±s	9	0,2	0,10	0,03	2	0,27

Tabelle 8 Biologische Daten und Leberfunktionsproben von sechs Ratten des KONTROLLkollektivs bei ORALER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KG	LG	Rel.LG	Bilirubin	GPT	Ges.E.
	g	g	g/100 g KG	mg/dl	U/L	g/dl
1	178	8,5	4,78	5,08	696	3,55
2	184	8,5	4,62	1,51	2753	3,73
3	176	7,8	4,43	4,54	1904	3,64
4	181	8,1	4,48	4,00	3285	3,46
5	178	7,1	3,99	3,13	2654	3,28
6	184	7,7	4,18	3,24	1781	3,68
MW	180	8,0	4,41	3,58	2179	3,56
±s	3	0,5	0,29	1,26	918	0,17
	$P<0,05$	$P<0,005$	$P<0,005$	$P<0,005$	$P<0,005$	$P<0,005$

Tabelle 9 Biologische Daten und Leberfunktionsproben von sechs Ratten des Kollektivs mit GALACTOSAMIN-Hepatitis bei ORALER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	Entnahmezeiten der Blutproben nach Infusionsbeginn in Minuten							
	0	5	15	30	45	60	75	90
1	0,0	-	-	4,6	-	2,5	-	0,8
2	0,0	-	-	5,0	-	2,7	-	1,1
3	0,0	12,0	6,8	5,9	4,7	3,8	3,2	2,3
4	0,0	10,2	3,8	4,1	5,4	4,5	4,4	3,9
5	0,0	12,3	6,6	5,2	4,1	3,4	2,7	1,9
6	0,0	13,3	8,4	6,9	6,3	5,6	4,8	4,5
MW	0,0	12,0	6,4	5,3	5,1	3,8	3,8	2,4
±s	0,0	1,3	1,9	1,0	0,9	1,2	1,0	1,5

Tabelle 10 Galactoseplasmakonzentrationen in mmol/l von sechs Ratten des KONTROLLkollektivs nach INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	Entnahmezeiten der Blutproben nach Infusionsbeginn in Minuten							
	0	5	15	30	45	60	75	90
1	0,0	12,5	7,8	6,1	5,9	5,0	4,9	4,6
2	0,0	14,0	8,7	8,0	6,5	6,2	6,1	5,4
3	0,0	-	-	7,7	5,8	5,1	4,9	3,6
4	0,0	11,6	7,2	-	3,8	3,7	3,2	2,3
5	0,0	14,2	7,5	5,7	4,9	4,2	4,5	4,1
6	0,0	13,2	8,2	7,2	6,2	6,0	5,6	5,2
MW	0,0	13,1	7,9	6,9	5,5	5,0	4,9	4,2
±S	0,0	1,1	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1
		N.S.	N.S.	$P<0,05$	N.S.	$P<0,1$	$P<0,1$	$P<0,05$

Tabelle 11 Galactoseplasmakonzentrationen in mmol/l von sechs Ratten des Kollektivs mit GALACTOSAMIN - Hepatitis nach INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose.

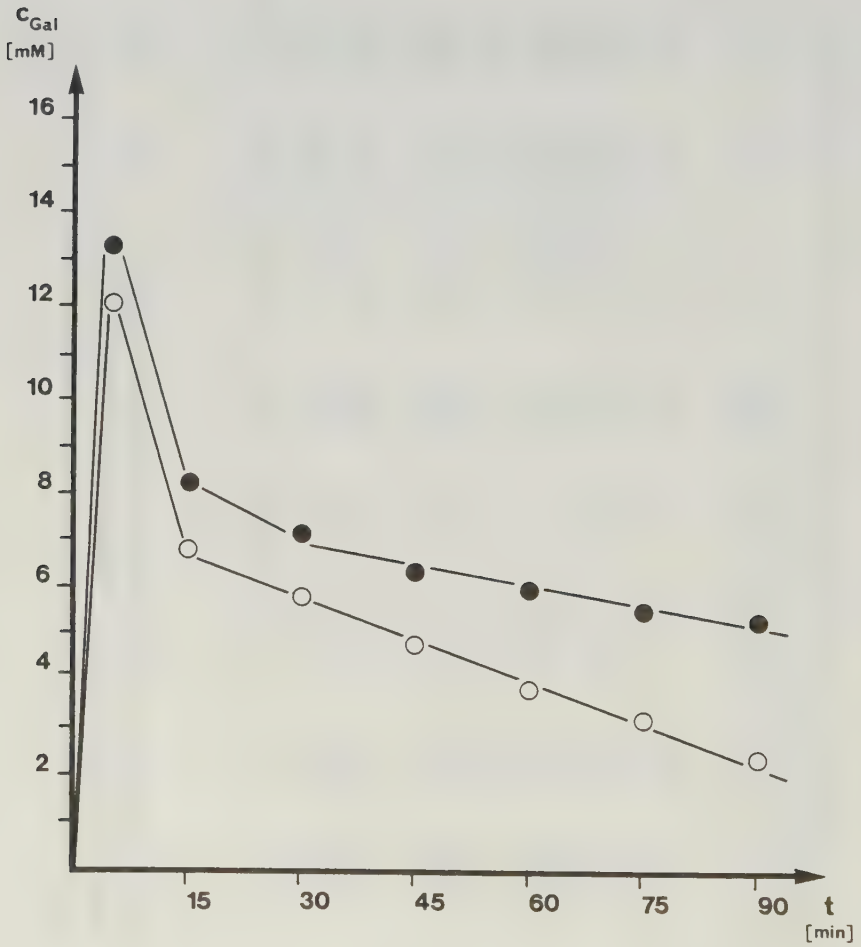


Abbildung 5 Galactoseelimination eines ausgewählten KONTROLL-tieres (Nr. 3 ○) und eines ausgewählten Tieres mit GALACTOSAMIN - Hepatitis (Nr. 6 ●) nach INTRAVENÖSER Belastung mit jeweils 200 mg Galactose.

Zur besseren Veranschaulichung dieser Daten sind in Abbildung 5 die Galactosekonzentrationsverläufe eines ausgewählten Kontrolltieres (Nr. 3) und eines Hepatitistieres (Nr. 6) einander gegenübergestellt.
In beiden Fällen ist nach einer anfänglichen Verteilungsphase von ungefähr 30 Minuten Dauer, ein linearer Konzentrationsabfall zu beobachten, wobei der Galactoseblutspiegel während der gesamten Meßzeit nicht unter 2 mM abfällt, also sicher im gesättigten Bereich liegt.
Die Kurve des Hepatitistieres verläuft während der linearen Phase über der des Kontrolltieres und zeigt einen kleineren Konzentrationsabfall pro Zeiteinheit (kleinere Eliminationskonstante α).

In Tabelle 12 finden sich die Galactoseplasmakonzentrationen der Kontrolltiere nach oraler Belastung mit 200 mg Galactose und in Tabelle 13 die entsprechenden Werte der lebergeschädigten Tiere. Die Mittelwerte des mit Galactosamin vorbehandelten Kollektivs liegen zu Beginn etwas tiefer als diejenigen des Kontrollkollektivs, nach 120 Minuten ist jedoch kein Unterschied mehr feststellbar.

Auch hierzu ist ein ausgewähltes Kontrolltier (Nr. 6) einem Tier mit Leberschädigung (Nr. 1) in Abbildung 6 gegenübergestellt.
Die Kurven erreichen zwischen 30 und 60 Minuten ihren Gipfel und fallen danach über einen Zeitraum von ungefähr zwei Stunden annähernd auf Null ab.
Die Kurvenflächen der beiden Tiere sind fast identisch, wobei beim Kontrolltier der maximale Blutspiegel höher, der Kurvenabfall danach aber steiler ist.

Sowohl der Kurvenverlauf in Abbildung 5, als auch derjenige in Abbildung 6 gibt die Fähigkeit des Gesamtorganismus zur

Tier Nr.	Entnahmezeiten der Blutproben nach Infusionsbeginn in Minuten							
	15	30	45	60	90	120	150	180
1	0,9	3,2	4,7	4,4	3,9	2,4	1,8	0,4
2	1,0	2,9	3,4	3,6	2,6	1,6	0,6	0,2
3	1,1	3,8	4,2	4,1	3,0	1,5	0,6	0,2
4	1,1	3,3	4,1	4,3	3,5	2,0	1,1	0,2
5	0,8	3,0	3,4	3,6	3,2	1,9	1,0	0,3
6	1,7	2,8	3,9	4,1	3,2	1,9	0,6	0,2
MW	1,1	3,2	4,0	4,0	3,2	1,9	1,0	0,2
±s	0,3	0,4	0,5	0,3	0,4	0,3	0,5	0,1

Tabelle 12 Galactoseplasmakonzentrationen in mmol/l von sechs Ratten des KONTROLLkollektivs nach ORALER Applikation von 200 mg Galactose.

Tier Nr.	Entnahmezeiten der Blutproben nach Infusionsbeginn in Minuten							
	30	45	60	75	90	130	170	210
1	2,4	3,2	2,9	2,6	2,4	1,3	0,6	0,2
2	1,6	1,6	1,6	1,4	1,0	0,5	0,2	0,1
3	2,6	2,9	2,6	2,5	2,1	1,4	0,8	0,4
4	2,1	2,7	2,3	2,3	1,8	0,9	0,5	0,2
5	3,6	3,7	3,7	-	3,4	2,8	2,3	1,6
6	2,7	3,3	3,2	3,1	2,6	1,9	1,2	0,6
MW	2,5	2,9	2,7	2,4	2,2	1,5	0,9	0,5
±s	0,7	0,7	0,7	0,6	0,8	0,8	0,7	0,6
	$P<0,05$	$P<0,02$	$P<0,02$		$P<0,05$			

Tabelle 13 Galactoseplasmakonzentrationen in mmol/l von sechs Ratten des Kollektivs mit GALACTOSAMIN - Hepatitis nach ORALER Applikation von 200 mg Galactose.

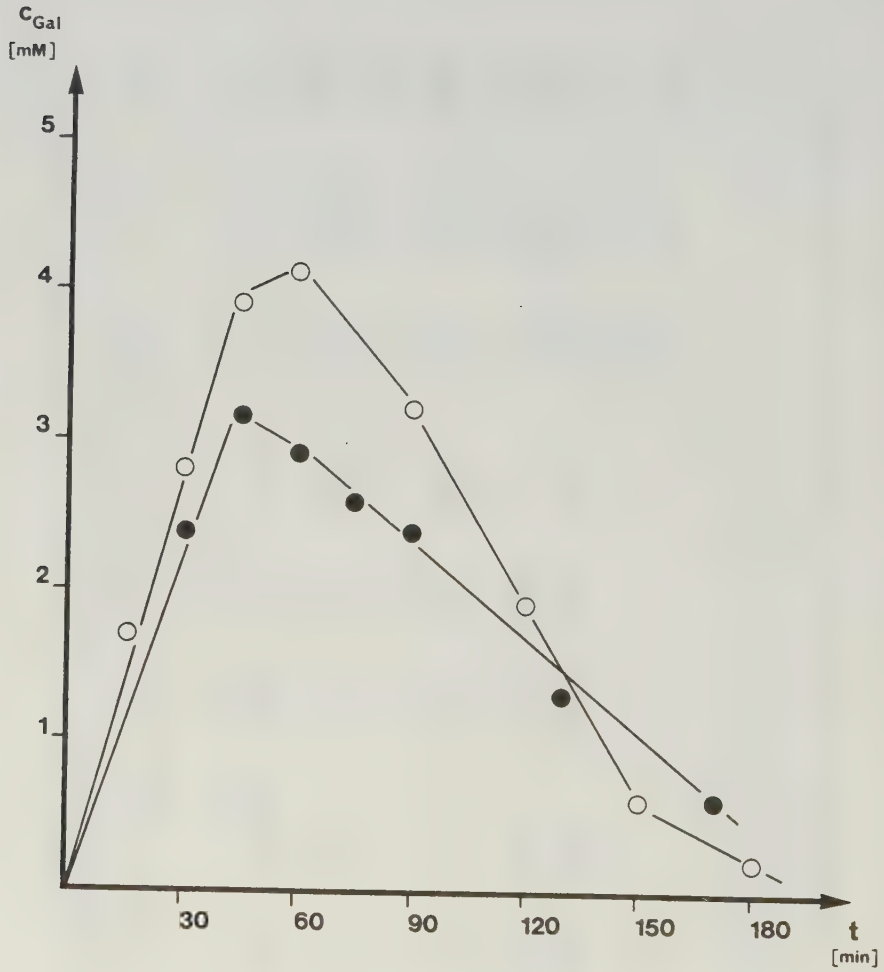


Abbildung 6 Galactoseelimination eines ausgewählten KONTROLL-tieres (Nr. 6 ○) und eines ausgewählten Tieres mit GALACTOSAMIN-Hepatitis (Nr. 1 ●) nach ORALER Belastung mit jeweils 200 mg Galactose.

Galactoseelimination wieder. Er zeigt also die Summe aus intra- und extrahepatischem Umsatz und der renalen Ausscheidung von Galactose. Für die Berechnung der hepatischen Galactoseeliminationskapazität und die Bestimmung der oralen Clearance wurde allerdings, wie im Methodikteil beschrieben, die applizierte Dosis korrigiert.

Die zur Berechnung der GEC benötigten pharmakokinetischen Größen und die Flächen unter den Eliminationskurven (AUC) sind in Tabelle 14 aufgeführt, und die Kontrolltiere den kranken Tieren gegenübergestellt. Auffällig ist bei Vergleich der Mittelwerte die größere AUC und die geringfügig kleinere Eliminationskonstante α der Hepatitistiere. Die extrapolierte Anfangskonzentration A unterscheidet sich nicht.

Tabelle 15 enthält entsprechend die zur Berechnung der oralen Clearance benötigten Größen und zusätzlich die höchste im Plasma gemessene Galactosekonzentration c_{max} und den dazugehörigen Blutentnahmezeitpunkt t_{max}. Diese beiden Werte sind zu keiner Berechnung herangezogen worden, sie dienen lediglich einer besseren Veranschaulichung der Kurvenmorphologie und lassen folgende Aussagen zu:
t_{max} liegt bei den Hepatitistieren mit 45 Minuten etwas früher als bei den Kontrolltieren. Die dazugehörige, maximal bestimmte Galactosekonzentration c_{max} ist signifikant erniedrigt. Die in Abbildung 6 dargestellten Eliminationskurven stimmen mit diesen Angaben überein.

Tabelle 16 gibt die, bei intravenöser Galactosebelastung berechnete GEC und die dazugehörige in vitro gemessene Enzymaktivität wieder. Die Kontrollen - auf der linken Hälfte der Tabellen - werden den kranken Tieren - auf der rechten Hälfte - gegenübergestellt.

Tier Nr.	KONTROLLTIERE 200 mg Gal i.v.				GALN - TIERE 200 mg Gal i.v.			
	D_{korr}	A	α	AUC	D_{korr}	A	α	AUC
	mmol	$\frac{mmol}{l}$	$\frac{mmol}{l \cdot min}$	$\frac{mmol \cdot min}{ml}$	mmol	$\frac{mmol}{l}$	$\frac{mmol}{l \cdot min}$	$\frac{mmol \cdot min}{ml}$
1	0,71	6,36	0,062	0,37	0,65	6,90	0,027	0,93
2	0,71	6,87	0,066	0,40	0,65	8,70	0,037	1,07
3	0,71	7,46	0,058	0,52	0,65	9,06	0,061	0,69
4	0,71	6,62	0,031	0,76	0,65	5,50	0,033	0,52
5	0,71	6,66	0,053	0,48	0,65	6,12	0,024	0,87
6	0,71	8,14	0,042	0,85	0,65	7,88	0,031	1,07
MW	0,71	7,02	0,052	0,56	0,65	7,36	0,036	0,86
±s	-	0,66	0,013	0,20	-	1,43	0,013	0,22
						N.S.	$P<0,1$	$P<0,05$

Tabelle 14 Korrigierte Dosis (D_{korr}), extrapolierte Anfangskonzentration (A), Eliminationskonstante (α) und "Area Under Curve" (AUC) der beiden Versuchskollektive nach INTRAVENÖSER Belastung mit 200 mg Galactose.

Tier Nr.	KONTROLLTIERE 200 mg Gal oral				GALN - TIERE 200 mg Gal oral			
	D_{korr} mmol	AUC $\frac{mmol \cdot min}{ml}$	c_{max} $\frac{mmol}{l}$	t_{max} min	D_{korr} mmol	AUC $\frac{mmol \cdot min}{ml}$	c_{max} $\frac{mmol}{l}$	t_{max} min
1	0,74	0,46	4,7	45	0,57	0,34	3,2	45
2	0,74	0,30	3,6	60	0,57	0,18	1,6	45
3	0,74	0,33	4,2	45	0,57	0,37	2,9	45
4	0,74	0,40	4,3	60	0,57	0,29	2,7	45
5	0,74	0,36	3,6	60	0,57	0,71	3,7	45
6	0,74	0,36	4,1	60	0,57	0,43	3,3	45
MW	0,74	0,37	4,1	55	0,57	0,39	2,9	45
$\pm$s	-	0,06	0,4	8	-	0,18	0,7	-
						N.S.	$P<0,05$	N.S.

Tabelle 15 Korrigierte Dosis (D_{korr}), "Area Under Curve" (AUC), maximale gemessene Plasmakonzentration (c_{max}) und die dazugehörige Blutentnahmezeit (t_{max}) der beiden Versuchskollektive nach ORALER Belastung mit 200 mg Galactose.

Die ersten beiden Spalten der Tabelle 16 geben die GEC und die gesamte in der Leber enthaltene Enzymaktivität des jeweiligen Tieres wieder. In Spalte drei und vier sind diese Daten auf das Körpergewicht, in Spalte fünf und sechs auf das Lebergewicht bezogen.
In gleicher Weise aufgegliedert finden sich in Tabelle 17 die, bei oraler Galactosebelastung berechnete Clearance und die dazugehörige Enzymaktivität.

Zur Veranschaulichung der in den Tabellen 16 und 17 aufgelisteten Daten und den sich daraus ergebenden Unterschieden zwischen den einzelnen Kollektiven, dienen die folgenden Abbildungen 7 und 8. Sie vergleichen direkt die bei den verschiedenen Tiergruppen ermittelten Werte für die GEC, die orale Clearance und die Enzymaktivität.
In Abbildung 7 sind alle Parameter auf das Körpergewicht, in Abbildung 8 auf das Lebergewicht bezogen.

Abbildung 7-A zeigt, daß die GEC pro 100 Gramm Körpergewicht bei Galactosamintieren erniedrigt ist ($p < 0{,}05$), die einzelnen Meßwerte jedoch stark streuen und sich teilweise mit denen des Kontrollkollektivs überschneiden.
Bei oraler Belastung mit 200 mg Galactose ergibt sich für die Clearance der kranken Ratten - wie aus Abbildung 7-B ersichtlich - kein Unterschied zu den gesunden Tieren. Dieses Ergebnis läßt sich bei alleiniger Betrachtung der hepatozellulären Funktion nicht erklären, was aus Abbildung 7-C entnommen werden kann.
Hier sind die gemessenen Enzymaktivitäten pro 100 Gramm Körpergewicht aller zur Verfügung stehenden Tierlebern zusammengefaßt, da die verschiedenen Formen der Galactoseapplikation auf die Galactokinaseaktivität in vitro keinen Einfluß haben können.

In den Abbildungen 7-C und 8-C sind deshalb bei den Kontrollen, zusätzlich zu den in den Tabellen 16 und 17 angegebenen Enzymaktivitäten, noch neun Werte von Kontrolltieren eingetragen, die in einem Nebenversuch - unter gleichen Bedingungen - mit 400 mg Galactose belastet wurden.
Die Hepatitislebern setzen hochsignifikant weniger Galactose um als die Gesunden.

Auch wenn das Lebergewicht als Bezugsgröße verwendet wird, bleibt dieser deutliche Unterschied erhalten, wie in Abbildung 8-C dargestellt. Es liegen jeweils elf Werte unter dem arithmetischen Mittel der Kontrollen und nur einer darüber.
Verantwortlich für diese Verminderung des Galactoseumsatzes in vitro ist allem Anschein nach, die Zerstörung der hepatozellulären Integrität durch Galactosamin.
Bezieht man die GEC auf das Lebergewicht (Abbildung 8-A), so liegt zwar der Mittelwert der Hepatitistiere unter dem der Kontrollen, jedoch muß dieses Ergebnis als statistisch nicht gesichert angesehen werden.
Wird für die orale Clearance das Lebergewicht anstatt des Körpergewichts als Referenzgröße herangezogen, so ergibt sich eine Erniedrigung ($p < 0,05$) bei den kranken Tieren.
Die Lage und Streuung der Clearancewerte wird, außer von dem Ausmaß des enzymatischen Abbaus in der Leber, noch von anderen pharmakokinetischen Einflußgrößen, wie Verteilung oder Resorption durch den Darm beeinflußt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter Bezugnahme auf das Körpergewicht eine quantitative Aussage über die Enzymaktivität in der Gesamtleber, d.h. über die funktionierende Leberzellmasse gemacht werden kann.
Das Lebergewicht als Referenzparameter führt zu einer qualitativen Aussage über die Funktionstüchtigkeit jeweils

Tier Nr.	KONTROLLTIERE 200 mg Gal i.v.						GALN - TIERE 200 mg Gal i.v.					
	GEC	EA	GEC / 100gKG	EA / 100gKG	GEC / gLG	EA / gLG	GEC	EA	GEC / 100gKG	EA / 100gKG	GEC / gLG	EA / gLG
1	6,94	6,67	3,16	3,03	0,69	0,66	2,54	3,24	1,27	1,62	0,28	0,36
2	6,80	8,28	3,24	3,94	0,74	0,90	2,76	4,16	1,38	2,08	0,36	0,54
3	5,51	6,91	2,51	3,14	0,57	0,72	4,37	3,26	2,19	1,63	0,64	0,48
4	3,32	5,56	1,46	2,44	0,32	0,54	3,90	3,53	2,05	1,86	0,46	0,42
5	5,67	5,67	2,47	2,47	0,54	0,54	2,55	2,98	1,39	1,62	0,41	0,48
6	3,65	5,88	1,70	2,73	0,37	0,60	2,56	3,44	1,29	1,73	0,31	0,42
MW	5,32	6,50	2,42	2,96	0,54	0,66	2,81	3,56	1,60	1,76	0,41	0,45
±s	1,53	1,03	0,73	0,56	0,17	0,14	1,09	0,66	0,41	0,18	0,13	0,06

Tabelle 16 Galactoseeliminationskapazität (GEC) und Enzymaktivität in der Leber in vitro (EA) der beiden Versuchskollektive nach INTRAVENÖSER Belastung mit 200 mg Galactose. Alle Angaben in µmol/min.

Tier Nr.	KONTROLLTIERE 200 mg Gal oral						GALN - TIERE 200 mg Gal oral					
	Cl	EA	Cl / 100gKG	EA / 100gKG	Cl / gLG	EA / gLG	Cl	EA	Cl / 100gKG	EA / 100gKG	Cl / gLG	EA / gLG
1	1,61	5,40	0,86	2,87	0,27	0,90	1,68	6,63	0,94	3,72	0,20	0,78
2	2,47	5,46	1,25	2,76	0,38	0,84	3,17	2,04	1,72	1,11	0,37	0,24
3	2,24	5,21	1,23	2,86	0,36	0,84	1,54	4,68	0,88	2,66	0,20	0,60
4	1,85	4,84	1,02	2,66	0,30	0,78	1,97	2,92	1,09	1,61	0,24	0,21
5	2,10	4,68	1,03	2,31	0,32	0,72	0,80	4,26	0,45	2,39	0,11	0,60
6	2,10	4,68	1,14	2,53	0,35	0,78	1,33	1,39	0,72	0,76	0,17	0,18
MW	2,06	5,05	1,09	2,67	0,33	0,81	1,74	3,65	0,97	2,04	0,22	0,44
±s	0,30	0,36	0,15	0,22	0,04	0,06	0,80	1,93	0,43	1,10	0,09	0,26

Tabelle 17 Orale Clearance (Cl) in ml/min und Enzymaktivität der Leber in vitro (EA) in µmol/min der beiden Versuchskollektive nach ORALER Belastung mit 200 mg Galactose.

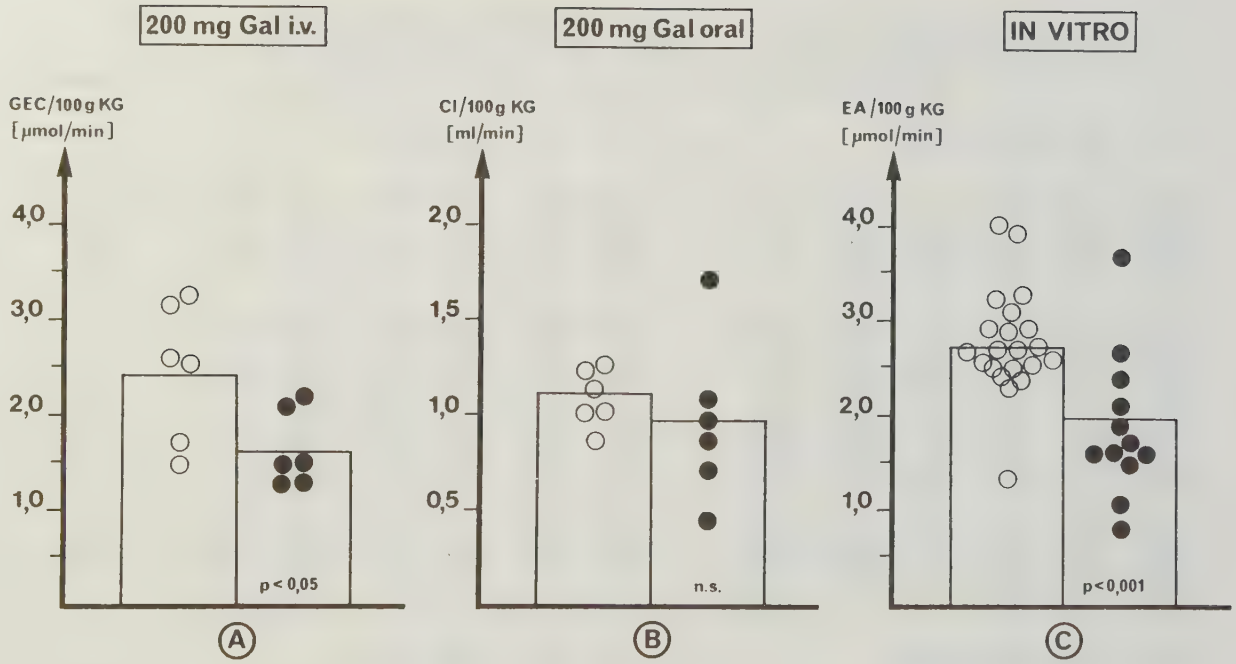


Abbildung 7 Vergleich von GEC, oraler Clearance und Enzymaktivität in vitro pro 100 Gramm Körpergewicht von KONTROLLtieren (○) und Tieren mit GALACTOSAMIN-Hepatitis (●).

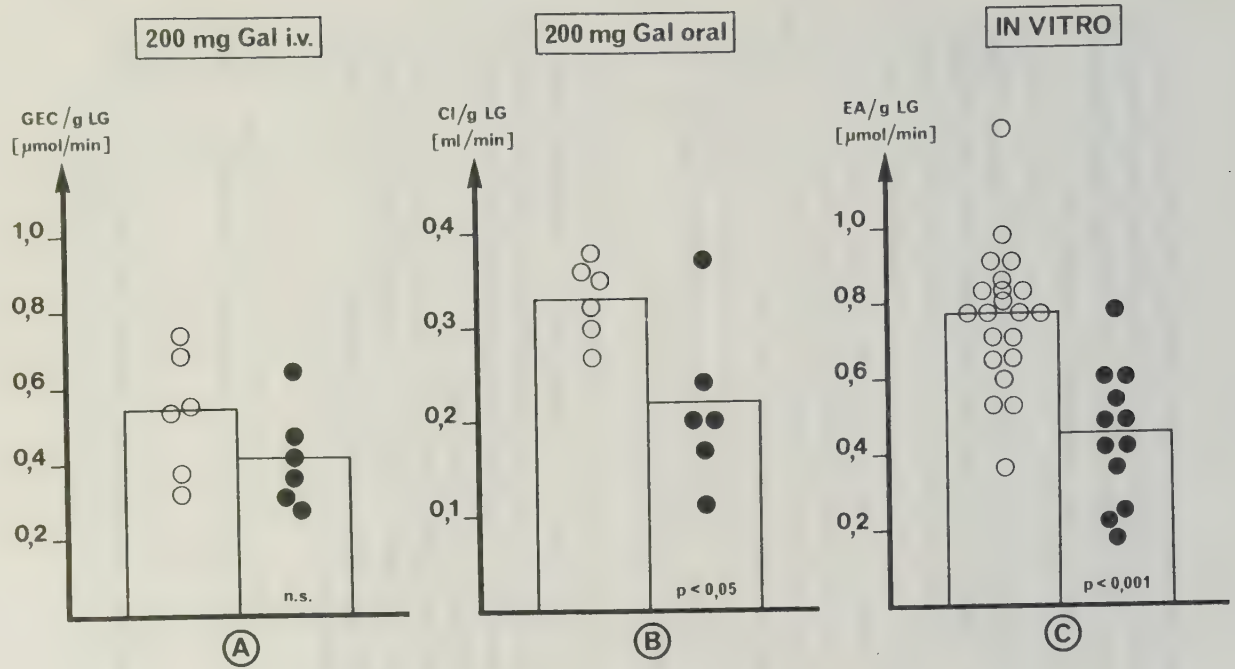


Abbildung 8 Vergleich von GEC, oraler Clearance und Enzymaktivität in vitro pro Gramm Lebergewicht von KONTROLLtieren (○) und Tieren mit GALACTOSAMIN-Hepatitis (●).

eines Grammes Organmasse. Die berechneten Werte der GEC, Clearance und Enzymaktivität pro einem Gramm Leber, werden sich also bei physiologischer oder pathologischer Veränderung der Lebermorphologie ebenfalls ändern.

Um für die Berechnung der weiter unten beschriebenen - und in den Abbildungen 9 und 10 eingezeichneten Regressionsgeraden eine größere Anzahl von Wertepaaren zur Verfügung zu haben, sind in den Tabellen 18 und 19, zusätzlich zu den Daten der Kontroll- und Galactosamin-Hepatitistiere, die Werte eines Kollektivs mit ANIT-Cholestase aufgeführt. Diese Angaben, die Enzymaktivität in vitro und die GEC in vivo bei intravenöser bzw. die Enzymaktivität in vitro und die Clearance in vivo bei oraler Galactosebelastung, entstammen jeweils einem - unter den gleichen Meßbedingungen durchgeführten - Parallelversuch (122).

Wie der direkte Vergleich von Abbildung 9 und 10 ergibt, ist sowohl für die GEC, als auch für die Clearance eine signifikante Korrelation zur Enzymaktivität in der Leber gegeben. Jedoch ist ohne weiteres ersichtlich, daß diese für die GEC deutlich besser ist.
Die Korrelationskoeffizienten r liegen bei 0,73 für den Vergleich von Enzymaktivität mit dazugehöriger GEC, und bei 0,52 für den Vergleich von Enzymaktivität mit dazugehörender Clearance.

Diese bessere Korrelation bei intravenöser Belastung wird durch die varianzanalytische Prüfung der Regression bestätigt.
Die Restvarianz fällt bei den oral belasteten Tieren stärker ins Gewicht. Die durch die Regression von y nach x bedingte Varianz liegt im Verhältnis zu der Restvarianz,

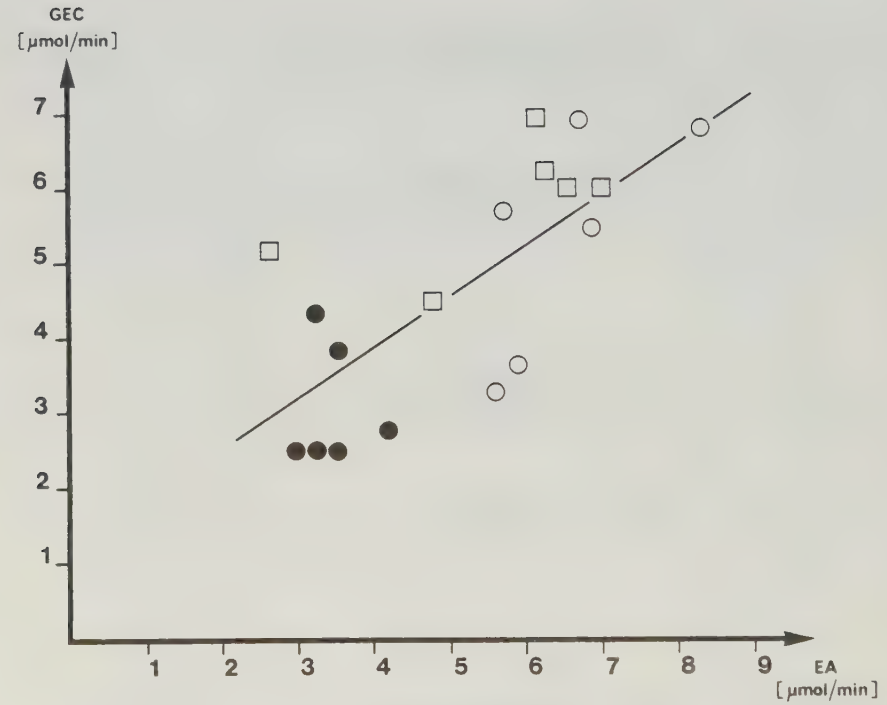
also der Varianz von y, nachdem der Einfluß der Streuung von x ausgeschaltet worden ist, bei den intravenös belasteten Tieren deutlich höher als bei den oral belasteten. Dieser Quotient ($MQ_{Regression}/MQ_{Restvarianz}$), der mit dem aufgeführten F-Wert übereinstimmt, unterstützt ebenfalls die Hypothese, daß mit Messen der GEC die Enzymaktivität in der Leber besser abgeschätzt werden kann, als durch die Bestimmung der Clearance nach oraler Verabreichung von Galactose.

	KONTROLLTIERE		GALN - TIERE		ANIT - TIERE	
Tier Nr.	GEC	EA	GEC	EA	GEC	EA
1	6,94	6,67	2,54	3,24	6,23	6,24
2	6,80	8,28	2,76	4,16	6,00	7,02
3	5,51	6,91	4,37	3,26	6,02	6,55
4	3,32	5,56	3,90	3,53	5,22	2,61
5	5,67	5,67	2,55	2,98	4,51	4,75
6	3,65	5,88	2,56	3,44	6,94	6,14

Tabelle 18 Galactoseeliminationskapazität (GEC) und Enzymaktivität der Leber in vitro (EA) des KONTROLLkollektivs, des Kollektivs mit GALACTOSAMIN-Hepatitis und eines Kollektivs mit ANIT-Cholestase nach INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose. Alle Angaben in µmol/min.

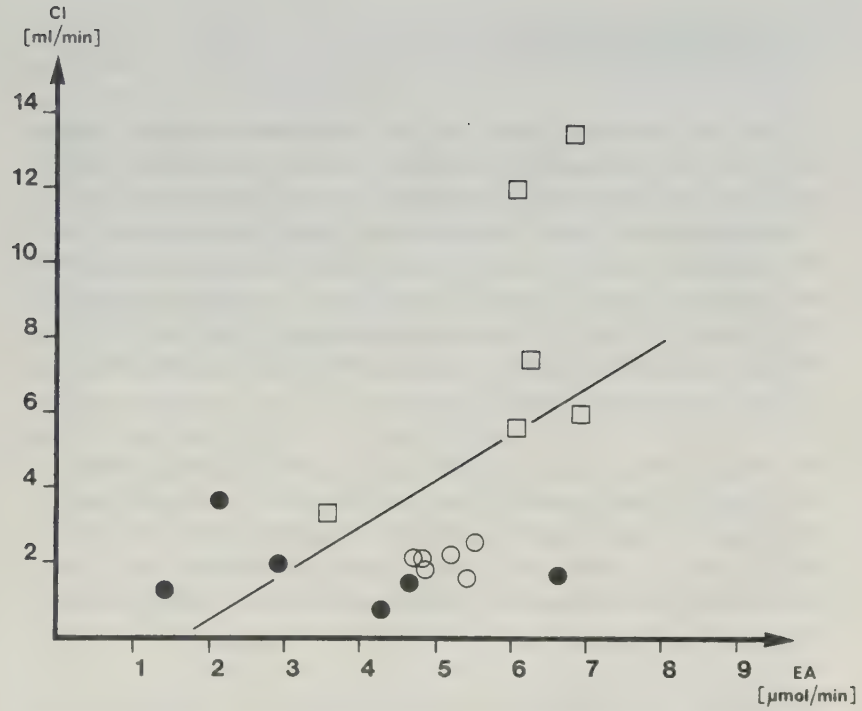
	KONTROLLTIERE		GALN - TIERE		ANIT - TIERE	
Tier Nr.	Cl	EA	Cl	EA	Cl	EA
1	1,61	5,40	1,68	6,63	13,71	6,80
2	2,47	5,46	3,17	2,04	7,38	6,24
3	2,24	5,21	1,54	4,68	6,00	6,93
4	1,85	4,84	1,97	2,92	5,65	6,01
5	2,10	4,68	0,80	4,26	12,00	6,08
6	2,10	4,68	1,33	1,39	3,43	3,55

Tabelle 19 Orale Clearance (Cl) in ml/min und Enzymaktivität der Leber in vitro (EA) in µmol/min des KONTROLLkollektivs, des Kollektivs mit GALACTOSAMIN-Hepatitis und eines Kollektivs mit ANIT-Cholestase nach ORALER Belastung mit 200 mg Galactose.



A = 1,17 ± 0,87		FG	SQ	MQ	
α = 0,69 ± 0,16				(SQ/FG)	
r = 0,73	REGRESSION	1	23,4	23,4	
F = 18,7	RESTVARIANZ	16	20,1	1,3	
p < 0,001	INSGESAMT	17	43,5	-	

Abbildung 9 Beziehung zwischen der Galactoseeliminationskapazität in vivo und der Enzymaktivität des entsprechenden Leberhomogenates in vitro nach INTRAVENÖSER Applikation von 200 mg Galactose (KO ○ , GALN ● , ANIT □).



A = -1,99 ± 2,6		FG	SQ	MQ	
α = 1,22 ± 0,5				(SQ/FG)	
r = 0,52	REGRESSION	1	62,9	62,9	
F = 5,9	RESTVARIANZ	16	170,4	10,6	
p < 0,05	INSGESAMT	17	233,3	13,7	

Abbildung 10 Beziehung zwischen der Clearance in vivo und der Enzymaktivität des entsprechenden Leberhomogenates in vitro nach ORALER Applikation von 200 mg Galactose. (KO ○ , GALN ● , ANIT □).

VI. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit der Galactosebelastungstest, welcher eine quantitative Aussage über die funktionierende Leberzellmasse ermöglicht, von dem Weg der Zufuhr des Zuckers beeinflußt wird. Es sollte geklärt werden, inwieweit das Ergebnis des Toleranztests am lebenden Tier mit der tatsächlichen, im Reagenzglas ermittelten Enzymaktivität der Gesamtleber übereinstimmt und ob für eventuelle Differenzen die Art der Verabreichung verantwortlich gemacht werden kann.

Als Modell für einen experimentellen Leberschaden diente die, durch Galactosamin induzierte Hepatitis der Ratte, an welchem untersucht wurde, ob mögliche Änderungen der Aktivität des galactoseabbauenden Enzymsystems durch orale Galactoseverabreichung gleich gut abgeschätzt werden können, wie durch intravenöse Galactosebelastung.

Betrachtet man den Weg oral aufgenommener Galactose, so wird diese im extrakorporalen Raum von Magen und Darm transportiert, von der Mukosazelle resorbiert, durch die Pfortader zur Leber gebracht, dort zum Teil verstoffwechselt ("first pass effect") und zum Teil ins periphere Blut abgegeben. Bis zum Auftreten von meßbaren Zuckerkonzentrationen im Blut, ist also eine ganze Reihe von Beeinflussungsmöglichkeiten gegeben.

Der Mageninhalt entleert sich exponentiell in den Darm (109), wobei Zuckerlösungen hoher Konzentrationen nur in einem solchen Ausmaß dem Darm zur Verfügung gestellt werden, wie es mit seiner Resorptionskapazität zu vereinbaren ist (91).

Der pro Zeiteinheit vom Darm resorbierte Galactoseanteil ist direkt proportional der zur Resorption angebotenen Galactosemenge (53) und erreicht einen, für den aktiv aufgenommenen Zucker charakteristischen Grenzwert (91).
Um ein beurteilbares Ergebnis des Galactosebelastungstests zu erhalten, darf also die Magenentleerung nicht verzögert sein, muß die Resorption vollständig erfolgen und es darf kein Galactoseverlust im Stuhl auftreten. Die Galactoseresorption soll nicht durch andere aktiv transportierte Zukker, wie Glucose, kompetitiv behindert werden, d.h. es müssen Nüchternbedingungen vorliegen (51). Es darf außerdem keine präsystemische Elimination durch die, in der Darmmukosa enthaltenen, galactoseabbauenden Enzyme erfolgen.
Die Galactokinaseaktivität der Mukosazellen des Jejunums beträgt - unter optimalen In-vitro-Bedingungen gemessen - bis zu 50 % des Leberwertes (26,130). Unter Galactosediät ist sogar eine Steigerung bis auf das Achtfache möglich (130). Eine derartige Substratinduktion ist im Zusammenhang mit der verabfolgten Standarddiät bei unseren Ratten nicht zu erwarten.
Auch wird der "first pass effect" der Darmmukosa in vivo wahrscheinlich weit weniger als die Hälfte des Leberanteiles betragen. Dennoch kann man sicher von einer gewichtigen Beeinflussung des oralen Galactosetoleranztestes sprechen.

Die gesamte, den Pfortaderkreislauf erreichende Galactose, muß anschließend die Leber passieren. Im portalen System sollten keine zirkulatorischen Unregelmäßigkeiten bestehen, welche die Galactoseaufnahme und -verteilung in der Leber stören könnten.
In der Leber erfolgt die - in der Einleitung beschriebene - enzymatische Umwandlung in Glucose über den LELOIR-

Weg, die einer Substratsättigungskinetik gehorcht. Jenseits einer bestimmten, in der Leber befindlichen Galactosemenge, ist die pro Zeiteinheit in Glucose umgewandelte Menge konstant (152).

Galactose passiert die Membran der Leberparenchymzelle so rasch, daß der Membrantransport nicht geschwindigkeitsbestimmend im Eliminationsprozess sein kann (41,65). Die Membrantransportkapazität ist ungefähr 40 mal größer als die maximale Galactosephosphorylation, und deshalb muß für den Hauptstoffwechselweg der Galactokinaseschritt als geschwindigkeitsbestimmend angesehen werden (26,65).

Galactose wird - nach dem "sinusoidal perfusion model" - vom Blutstrom durch eine genau definierte Bahn, die Lebersinusoide, geschleust. Neben den Sinusoiden sind die Parenchymzellen aufgereiht, welche die Enzyme enthalten. Durch die Enzymaktivität wird das Substrat irreversibel entfernt, so daß sich ein Konzentrationsgradient zwischen Ein- und Ausgang des Sinusoids aufbaut (8,64,65,159). Aufgrund der Sättigungskinetik ist also die Gesamtelimination der Leber in vivo kleiner, als wenn die Konzentrationsgradienten in vitro durch Homogenisation aufgehoben sind.
Man kann sich einen Zustand vorstellen, bei welchem alle Hepatozyten gleichmäßig von einer Galactoselösung einer bestimmten Konzentration umspült werden. Das Enzymsystem befindet sich dann überall in einem gleichen Sättigungszustand. Von dieser Annahme geht das von ROWLAND (115) angeführte Modell aus, welches die Berechnung einer durchblutungsunabhängigen "intrinsic clearance" - also die, der Leber tatsächlich innewohnende Fähigkeit ein bestimmtes Substrat zu eliminieren (123,158) - ermöglicht. Die Anatomie der intakten Leber läßt die Beschreibung eines solchen Idealfalles nur näherungsweise zu.

Inwieweit dieser Unterschied zwischen Eliminationskinetik in vivo und in vitro auch unseren Versuch beeinflußte, läßt sich schwer beurteilen. Es kann jedoch vermutet werden, daß die Auswirkungen des "sinusoidal perfusion model" bei der langsam anflutenden "first pass"-Galactose nach oraler Applikation, stärker ins Gewicht fallen, als bei der intravenös gegebenen Galactose, die in hoher Konzentration über die Arteria hepatica die Leber erreicht (39,114).
Bei hohen Galactosekonzentrationen ist eine durchblutungsunabhängige, rein biochemisch determinierte Eliminationsgeschwindigkeit gegeben. Sämtliche Enzyme entlang der Sinusoide können als gesättigt angesehen werden (66).

Bezüglich der Messung der Aktivität der Galactokinase in vitro, ohne Verwendung radioaktiv markierter Galactose, ließen sich die Grenzkonzentrationen für Substrat- und Produkthemmung einhalten, die für Galactose mit 2×10^{-3} M (6,153) und für Galactose-1-Phosphat mit 10^{-3} bis 10^{-2} M (25,48) angegeben sind. Wir konnten selbst bei Galactosekonzentrationen von 3×10^{-3} M noch keine Substrathemmung beobachten.
Da die Michaelis-Konstante (Km) für Galactokinase aus Rattenleber mit $0{,}15 \times 10^{-3}$ M angegeben ist (26,153), kann für die vorliegenden Enzymaktivitätsmessungen in vitro angenommen werden, daß sie in Substratsättigung erfolgt sind. Die gemessenen Galactokinaseaktivitäten von im Mittel 0,8 µmol gebildetes Galactose-1-Phosphat pro Minute und pro Gramm Lebergewicht für Kontrolltiere, stimmen gut mit den Ergebnissen von WALKER und KHAN (153), WELCH (155) und BERMAN et al. (10) überein. Sie erreichen die untere Grenze der von CUATRECASAS und SEGAL angegebenen Werte (26).

Die in vivo gefundene GEC liegt im Mittel höher als von

KEIDING (61) und VILSTRUP (149) beschrieben, und erreicht etwa ein Drittel des von SMITH (128) an Hunden ermittelten Wertes.

Bei der Berechnung der Galactoseelimination durch die Leber in vivo, muß ein durch die Niere ausgeschiedener Anteil berücksichtigt werden. KEIDING und andere Autoren haben die Versuchstiere nephrektomiert um renale Galactoseverluste zu umgehen (61,119). Da unsere Ratten mit Galactosamin-Hepatitis eine schwere Gerinnungsstörung hatten und daher der operative Aufwand gering gehalten werden mußte, umgingen wir die Nephrektomie, die uns sehr unphysiologisch erschien.

Da die intravenös belasteten Tiere - mit ihren arteriellen und venösen Kathetern - nicht permanent, während der gesamten Versuchsdauer, in Stoffwechselkäfigen gehalten werden konnten und somit - vor allem während der Blutabnahmen - Harnverluste auftraten, wurde an getrennten Kollektiven die mittlere Galactoseausscheidung im Urin ermittelt. Die Werte sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Zwei Kontroll- und zwei Hepatitiskollektive wurden unter gleichen Versuchsbedingungen oral bzw. intravenös mit 200 mg Galactose belastet, auf Blutentnahmen verzichtet, und in Stoffwechselkäfigen für 24 Stunden lediglich der Urin gesammelt. Die durchschnittlich im Harn ausgeschiedene Galactosemenge wurde bestimmt und von der jeweils applizierten Dosis abgezogen.

Die gemessenen Werte von 35 % der Dosis bei den Kontrollen und 46 % bei Hepatitistieren liegen im Bereich der von CARLETON et al. (21) angegebenen Werte, jedoch weit unter den von SALASPURO (119) beobachteten 80 - 90 %. TYGSTRUP ermittelte eine Galactoseexkretion von knapp 10 % beim Menschen bei Blutkonzentrationen, die mit 2 - 3 mM einen gerade gesättigten Galactosemetabolismus in der Leber vermuten lassen (140).

Im Gegensatz zu Glucose, konnte für Galactose kaum eine Nierenschwelle nachgewiesenwerden (132). Durch Untersuchungen am Menschen und einigen Säugern ließen sich jedoch Anhaltspunkte für eine Rückresorption in den Nierentubuli gewinnen (38). Glucose hemmt die Galactoseaufnahme kompetitiv, so daß beide Hexosen um das gleiche, aktive Transportsystem konkurrieren. Die Zuckerresorption der Niere weist die gleichen Eigenschaften auf, wie der aktive Transport im Dünndarm (35). Die Hemmbarkeit der Galactoserückresorption durch Glucose ist offensichtlich für die schwach ausgeprägte Nierenschwelle verantwortlich (38).

Da die Galactoseelimination durch die Niere proportional dem Blutspiegel ist (29,131,151), sind bei unseren Tieren die renalen Verluste wahrscheinlich auf hohe Blutkonzentrationen zurückzuführen. Die signifikant höhere Galactoseexkretion bei den Hepatitistieren wird durch die eingeschränkte Leberfunktion und die dadurch bedingten höheren Blutspiegel verständlich.
Eine, zumindest zeitweise, gesteigerte Diurese oder eine Hemmung der Rückresorption durch Glucose (38), kann ebenfalls für die erhöhte Galactoseausscheidung verantwortlich sein (129,140).

Anlaß zur Diskussion gab die Frage, ob die Blutkonzentration-Zeit-Kurve nach intravenöser Applikation von Galactose linear (138,141,151) oder exponentiell (12,25,29,129) abfällt, d.h. ob die Galactoseeliminationsgeschwindigkeit konstant ist, oder von der Konzentration abhängig. Infusionsexperimente ergaben, daß die Elimination der Galactose eine lineare Funktion der Zeit ist (141,152). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, daß aufgrund von Verteilungsvorgängen in den einzelnen Kompartimenten des Kör-

pers und renaler Exkretion, Abweichungen von diesem linearen Verlauf möglich sind (12,133,134).
Obwohl in unseren Versuchen die renale Ausscheidung einen relativ hohen Beitrag zur Gesamtgalactoseelimination lieferte, zeigten unsere Kurven einen linearen Verlauf innerhalb eines gewissen Bereiches. Eine Erklärung hierfür bietet die Wahl des betrachteten Kurvenabschnittes.
Vorgänge ungleicher Verteilung und hoher Nierenausscheidung spielen sich wahrscheinlich in der ersten Phase der Galactosebelastung, während des "peaks" der Blutkurve ab. Eine ungesättigte Elimination erfolgt in der dritten Phase. Der dazwischen liegende Kurvenabschnitt kann als linear betrachtet werden, wenn er so gewählt wird, daß Anteile aus der ersten und dritten Phase ihn möglichst wenig beeinflussen (142).

Im Hinblick auf die Anwendbarkeit des Galactosebelastungstests als quantitative Leberfunktionsprobe, schien die von uns gewählte Methode ein guter Kompromiß zwischen praktischer Durchführbarkeit und Exaktheit der gemessenen GEC-Werte zu sein.

Nach Galactosefütterung wurde die orale Clearance durch Bildung des Quotienten aus Dosis und den Flächen, welche im Diagramm durch die Funktionen für die verschiedenen Konzentrationsabläufe begrenzt wurden (AUC), errechnet.
Die orale Clearance erlaubt die Schätzung einer quantitativen Leberfunktion nur dann, wenn die extrahepatischen Störmöglichkeiten gering sind. Die ermittelten AUCs müßten, nach DOST (31), unabhängig von der Applikationsweise einander gleich sein, sofern jeweils die gleiche Dosis an Galactose im systemischen Blut erscheint.
Wie aus den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen, ist sowohl bei

den Kontrollieren, als auch bei den Tieren mit Galactosamin-Hepatitis die AUC nach oraler Belastung deutlich kleiner als nach intravenöser.
Betrachtet man die Korrelation der errechneten GEC-Werte mit den dazugehörigen AUCs, so ergibt sich ein Koeffizient r von 0,86. Das gleiche Ergebnis besteht für den Vergleich der Blutkonzentrationen 90 Minuten nach intravenöser Galactosegabe und der GEC. Da für klinische Belange häufig ein 90 Minutenwert nach oraler Belastung herangezogen wird (5,48,105), wurde die Korrelation zur oralen Clearance ermittelt. Sie ist mit r = 0,79 nicht so eng.

Aus dem eben gesagten läßt sich zusammenfassend entnehmen, daß nach oraler Gabe einer gleichen Menge Galactose nicht die gleiche Dosis im Kreislauf erscheint wie nach intravenöser Applikation. Außerdem vermag die intravenöse Galactosebelastung mit Bestimmung einer Blutkonzentration nach 90 Minuten, eine einfache Durchführung mit einer guten Schätzung der quantitativen Leberfunktion zu verbinden.
In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur, ist die Beziehung zwischen Blutkonzentrationen zu anderen Entnahmezeiten und den kinetischen Daten der Elimination, auch bei uns nicht so eng (5,105).

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Galactosebelastung bei Ratten mit Galactosamin-Hepatitis, so lassen sich folgende Erklärungen für die Unterschiede zu den Kontrolltieren geben:
Der Galactoseumsatz in Lebern, die durch Galactosamin geschädigt worden sind, ist signifikant erniedrigt. Am deutlichsten wird diese Reduktion durch die In-vitro-Versuche repräsentiert. Die Messung der GEC erlaubt diesen Verlust an funktionierender Lebermasse auch am lebenden Tier nach-

zuweisen, während bei Berechnung der oralen Clearance nur tendenzmäßig, aber nicht signifikant ein Unterschied festzustellen ist.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die reduzierte GEC bieten die, durch Galactosamin bewirkten Membranläsionen an den Hepatozyten. Es entsteht eine Schädigung des gesamten Zellgefüges und dadurch kommen Enzymverluste zustande. Hierfür spricht unter Anderem auch der verminderte Leberproteingehalt bei Galactosamin-Hepatitis (46).

Eine gestörte Mikrozirkulation infolge intrasinusoidaler Gerinnung durch den toxischen Leberschaden und Hämokonzentration (81), könnte den Zugang von Substrat zum Enzym erschweren. Allerdings müßte dann der Unterschied bei den lebenden Tieren deutlicher ausfallen, als bei den In-vitro-Versuchen.

Durch toxische Gefäßwandschäden nach Galactosamingabe, kommt es zur Hämokonzentration mit Verkleinerung des intravasalen Verteilungsraumes und Ödembildung (82). Nach TYGSTRUP (136) sind GEC und die Größe des Verteilungsraumes positiv korreliert. Aufgrund einer größeren Retention von Galactose in den extravasalen Verteilungsräumen kann - wie bei uns der Fall - die GEC und die orale Clearance in vivo größer erscheinen, als die Enzymaktivitätsmessungen in vitro erwarten lassen.

Galactosamin wird über den gleichen Abbauweg wie Galactose umgesetzt. Es bewirkt dabei - wie in der Einleitung dargestellt - eine Verminderung der freien Uridinphosphate (70) und könnte somit, über einen Mangel an UDP-Glucose, zur

Hemmung der Galactokinase aufgrund von Galactose-1-Phosphat-Anreicherung führen.
Da Galactosamin jedoch 48 Stunden vor der Durchführung des Galactosebelastungstests gegeben wurde, und Messungen der Uridinphosphate und UDP-Glucose eine Normalisierung der Werte schon nach ca. 20 Stunden ergaben (70), ist dieser "trapping"-Mechanismus nicht sehr wahrscheinlich. KEPPLER et al (70) verabreichten jedoch nur 400 mg Galactosamin - im Gegensatz zu unserer Dosis von 1000 mg - pro kg Körpergewicht. Interessant wäre demnach die Untersuchung des Galactosemetabolismus schon fünf bis zehn Stunden nach Applikation des Galactosamins.

Vergleicht man das Lebergewicht der Hepatitistiere mit deren Enzymaktivitäten, so ergibt sich praktisch keine Korrelation ($r = 0,1$). HALPERN et al. fanden bei Lebergesunden eine enge Beziehung zwischen GEC und Lebergewicht, während bei Patienten mit Leberzirrhose eine signifikant negative Korrelation gegeben war (14,47).
Auch bei unseren Hepatitistieren scheinen Variationen der Lebergröße nicht mit entsprechenden Veränderungen der funktionellen Leistungsfähigkeit einherzugehen. Die Funtion pro Gramm Lebergewebe und damit die spezifische funktionelle Leistungsfähigkeit scheint großen Schwankungen unterworfen zu sein.

Als Kriterium für den, durch Galactosamin verursachten Leberschaden, wurden die Erhöhung der GPT und des Bilirubins, sowie eine Erniedrigung des Gesamteiweißes herangezogen. Die Ergebnisse der Galactosebelastungstests korrelieren nicht mit diesen Leberfunktionsproben und können demnach als sinnvolle Ergänzung herangezogen werden.

TYGSTRUP fand eine enge Beziehung zwischen GEC und Erniedrigung des Serumalbumins (137). Beide hängen von der metabolischen Kapazität der Leber ab, jedoch muß die Bestimmung des Serumalbumins als sehr unspezifisch angesehen werden.
Eine recht gute Obereinstimmung wird auch für den BSP- und den Galactosetoleranztest angegeben (133,137).

Galactosamin bewirkt keine Veränderung des Redoxzustandes der Leberzelle (99). Von daher ist keine Beeinflussung des Galactosemetabolismus über eine Suppression des Epimeraseschrittes zu erwarten.

In einem kurzen Nebenversuch gingen wir der Frage nach, ob sich Veränderungen anderer hepatischer Enzyme - z.B. über den Redoxzustand der Leberzelle oder über Enzyminduktion - auf den Galactosemetabolismus auswirken.
Durch mehrmalige Injektionen von Phenobarbital wurde das mikrosomale Enzymsystem stimuliert, welches vor allem bei zahlreichen Nebenstoffwechselwegen der Galactose eine gewisse Rolle spielt (1,27,54,97).
Obereinstimmend mit den Ergebnissen von KEIDING (62) wurde keine spezifische Änderung der GEC und keine Änderung der Enzymaktivität in vitro gemessen.

CUATRECASAS und SEGAL (26) konnten durch Substratinduktion, und PESCH et al. (96) durch Gabe von Steroidhormonen den Galactoseabbau steigern.

Die Beeinflussungsmöglichkeiten des Galactosetoleranztests durch endokrine Regulationsmechanismen sind im Allgemeinen nach oraler Belastung wesentlich stärker ausgeprägt.

Eine veränderte Ausnutzung oral verabreichter Galactose wird bei Oberfunktion der Schilddrüse oder durch experimentelle Thyroxingaben beobachtet. Da die Wirkung des Hormons bei intravenöser Verabreichung der Galactose ausbleibt, ist die Ursache vorwiegend in einer Beschleunigung der enteralen Resorption zu suchen (2). Eine Verminderung der Umsatzgeschwindigkeit scheint jedoch zusätzlich möglich zu sein (129).

Galactose führt über die Umwandlung in Glucose zu einer Insulinsekretion (122). ROMMEL et al. stellten fest, daß schon 15 Minuten nach oraler Galactoseaufnahme das Seruminsulin seinen Gipfelpunkt erreicht hat. Es ist dann auf annähernd das Dreifache seines Ausgangswertes angestiegen (111). Insulin bewirkt eine Erhöhung des Galactosetransfers aus der Blutbahn und damit eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens. Dieser Wirkungsmechanismus beeinflußt sowohl die orale (147) als auch die intravenöse (116) Galactosebelastung. Zusätzlich verzögert Insulin aber auch stark die Galactoseresorption aus dem Darm (110). Das bedeutet einen vermehrten Galactosegehalt des Darmes, ein niedrigeres und verspätetes Galactosemaximum in der Leber und schließlich einen niedrigeren und verzögerten Blutspiegel nach oraler Galactosegabe.

Erwähnt werden soll noch, daß es nach Injektion von Adrenalin bei oraler, nicht aber bei intravenöser Galactosegabe, zu einer Abflachung der Galactosämiekurve kommt (157).

Die Galactosefütterung mittels Magensonde führte bei den Ratten häufiger zu starker Erregung und Abwehr und damit sicher zu einer Beeinflussung des Vegetativums. MEHNERT und

Mitarbeiter (91) beobachteten bei diesen Tieren eine verringerte Magenentleerung, was eine kleinere Resorptionsrate von Galactose zur Folge haben könnte.

In dieser Diskussion wurde versucht, die zahlreichen Argumente, welche für oder gegen die eine oder die andere Applikationsweise sprechen, zumindestens anzureißen.
Es ist offensichtlich, daß die Beeinflussungsmöglichkeiten des Galactosetoleranztests bei oraler Verabreichung wesentlich zahlreicher und gravierender sind.

Als Resumée dieser Arbeit können abschließend folgende Aussagen gemacht werden:
Bei Galactosamin-Hepatitis der Ratte ist die Aktivität der galactoseabbauenden Enzyme in der Leber vermindert. Dieser Defekt läßt sich durch Messung der GEC in vivo nachweisen, wobei das Körpergewicht als Bezugsgröße relevant ist. Die experimentelle Hepatitis beeinflusst wahrscheinlich über verschiedene Angriffspunkte das Schicksal der Galactose im Körper.

Die Bestimmung der In-vivo-Elimination hängt außer von der quantitativen Leberzellfunktion noch von zahlreichen anderen Faktoren - wie gastrointestinalen, renalen, metabolischen, endokrinen und zirkulatorischen - ab.

In vitro wird der Galactoseumsatz unter annähernd optimalen Bedingungen gemessen und Störfaktoren weitgehend ausgeschaltet. Diese "tatsächliche" enzymatische Kapazität der Leber diente als Referenzparameter für die Frage, welche Form der Galactosebelastung - per os oder intravenös - eine genauere Beurteilung der funktionierenden Leberzellmasse ermöglicht.

Wie in den beiden Abbildungen 9 und 10 dargestellt, ist die Schätzung der Enzymaktivität in der Leber mit Hilfe der GEC deutlich besser möglich, als durch Bestimmung der oralen Galactoseclearance.

Als Ergebnis dieser Arbeit kann gesagt werden, daß die intravenöse Galactosebelastung mit Bestimmung der GEC - vor allen Dingen, wenn neben einer klinischen noch eine theoretisch-experimentelle Fragestellung besteht - dem oralen Galactosetoleranztest vorzuziehen ist.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, inwieweit bei der, durch Galactosamingabe induzierten Hepatitis der Ratte, die Aktivität der Galactokinase in der Leber verändert ist.
Außerdem sollte geklärt werden, ob die funktionierende Leberzellmasse - welche durch Enzymaktivitätsmessungen in vitro quantitativ bestimmt worden ist - besser mit einer oralen oder mit einer intravenösen Galactosebelastung abgeschätzt werden kann.

Bei Ratten mit Galactosamin-Hepatitis und bei Kontrollen wurde mit 200 mg Galactose eine orale oder eine intravenöse Galactosebelastung durchgeführt. Die Blutkonzentrationen wurden nach intravenöser Applikation über 90 Minuten und nach oraler Gabe über 210 Minuten bestimmt und jeweils entweder die GEC (galactose elimination capacity) oder die orale Galactoseclearance berechnet.
Nach Beendigung der Galactosetoleranztests wurde die Aktivität der Galactokinase in der Gesamtleber in vitro bestimmt und mit der jeweils erhobenen GEC oder oralen Clearance verglichen.

Versuchstiere mit Galactosamin-Hepatitis wiesen eine niedrigere Galactokinaseaktivität in der Leber auf. Diese Veränderungen konnten durch die GEC in vivo besser eingeschätzt werden als durch die orale Galactoseclearance.
Die Aktivität der galactoseabbauenden Enzyme in der Leber korreliert mit der GEC deutlich besser als mit der oralen Clearance. Somit scheint die intravenöse Galactosebelastung zur Bestimmung der funktionierenden Leberzellmasse besser geeignet zu sein.

Herrn Professor Dr. med. E. Richter danke ich für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr. med. K. Kochsiek danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herrn cand. med. H. Seifert danke ich für die ausgezeichnete technische Assistenz bei den Tierversuchen und für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Allen Laborantinnen im Leberlabor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg möchte ich für die Hilfestellung bei technischen Arbeiten danken.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAM H., HOWELL R.:
Human hepatic uridine diphosphate galactose pyrophosphorylase
J. biol. Chem. 244 (1969) 545

2. ALTHAUSEN T., LOCKHART J., SOLEY M.:
A new diagnostic test (galactose) for thyroid disease
Amer J. med. Sci. 199 (1940) 324

3. AMARAL D., KELLY-FALCOZ F., HORECKER B.L. in
COLWICK S.P. & KAPLAN N.O. (WOOD W.A.):
Methods in enzymology
Academic Press, New York and London, Bd. IX (1966) 87

4. ATKINSON M.R., BURTON R.M., MORTON R.K.:
Equilibrium constant of phosphoryl transfer from ATP to
galactose in the presence of galactokinase
Biochem. J. 78 (1961) 813

5. AVENARIUS H.J., GUTJAHR L.:
Oraler Galactosetoleranztest als Leberfunktionsprobe.
Dosierung und Normalwerte
Med. Klin. 66 (1971) 1734

6. BALLARD F.J.:
Purification and properties of galactokinase from pig liver
Biochem. J. 98 (1966) 347

7. BALLARD F.J.:
Kinetic studies with liver galactokinase
Biochem. J. 101 (1966) 70

8. BASS L., KEIDING S., WINKLER K., TYGSTRUP N.:
Enzymatic elimination of substrates flowing through the intact liver
J. theor. Biol. 61 (1976) 393

9. BAUER R.:
Über die Assimilation von Galaktose und Milchzucker
beim Gesunden und Kranken
Wien. med. Wschr. 56 (1906) 20

10. BERMAN W., ROGERS S., BAUTISTA J., SEGAL S.:
Galactose metabolism in isolated perfused suckling-rat liver
Amer. J. Physiol. 236 (1979) 633

11. BERNHARDT W.:
Orale Galaktosebelastung als Resorptionsprüfung
Med. Klin. 67 (1972) 1393

12. BERNSTEIN L., WHEELER J., BOND E., ROHMSDAHL M., DOUGHERTY N.:
The blood galactose disappearance curve as a test of liver function
Gastroenterology 39 (1960) 293

13. BEYREISS K.:
Quantitative Untersuchungen über den Umsatz von Galaktose Neugeborener, Säuglinge und Erwachsener bei intravenöser Galaktoseinfusion
Acta biol. med. germ. 27 (1971) 125

14. BIRCHER J., BLANKART R., HALPERN A., HÄCKI W., LAISSUE J., PREISIG R.:
Criteria for assessment of funktional impairment in patients
with cirrhosis of the liver
Europ. J. clin. Invest. 3 (1973) 72

15. BIRCHER J., COLOMBO J.P.:
Lebertests und Leberfunktionsprüfung
Therapeut. Umsch. 35 (1978) 699

16. BLAUWEEN den D.H., THIJS L.G.:
The hepatic galactose elimination capacity measured after a single intravenous injection of galactose in normal adults and in patients with various liver diseases
Neth. J. Med. 16 (1973)

17. BÖHMER R., ROMMEL K.:
Validität des intravenösen Galaktosetoleranztestes für die Diagnostik der Leberzirrhose
Acta Hepato-Gastroenterol. 19 (1972) 344

18. BOLLMAN J., MANN F.C., POWER M.H.:
The utilization of galactose following complete removal of the liver
Amer. J. Physiol. 111 (1935) 483

19. CAPUTTO R., LELOIR L.F., TRUCCO R.E., CARDINI C.E., PALADINI A.C.:
The enzymatic transformation of galactose into glucose derivatives
J. biol. Chem. 179 (1949) 497

20. CARDINI C.E., LELOIR L.F.:
Enzymatic phosphorylation of galactosamine and galactose
Arch. Biochem. Biophys. 45 (1953) 55

21. CARLETON F.J., MISLER S., ROBERTS H.R.:
Comparison of the metabolism of 14-C-labelled lactose, glucose and galactose in rats
J. biol. Chem. 214 (1955) 427

22. CASPARY W.F.:
Atemanalytische Tests in der Leberfunktionsdiagnostik
Zschr. Gastroenterol. 16 (1978) 188

23. CASPARY W.F., SCHÄFFER J.:
14-C-galactose breath test for evaluation of liver funktion in patients with chronic liver disease
Digestion 17 (1978) 410

24. COHN R.M., SEGAL S.:
Galactose metabolism and its regulation
Metabolism 22 (1973)

25. COLCHER H., PATEK A.J., KENDALL F.E.:
Galactose disappearance from the blood stream: Calculation of a galactose removal constant and its application as a test for liver funktion
J. clin. Invest. 25 (1946) 768

26. CUATRECASAS P., SEGAL S.:
Mammalian galactokinase. Developmental and adaptive characteristics in the rat liver
J. biol. Chem. 240 (1965) 2382

27. CUATRECASAS P., SEGAL S.:
Mammalian galactose dehydrogenase.
Properties, substrate specifity and developmental changes
J. biol. Chem. 241 (1966) 5910

28. DECKER K., KEPPLER D.:
Galactosamine induced liver injury
Progress in Liver Disease Vol. IV, Chapt.11, (1972)

29. DOMINGUEZ R., POMERENE E.:
Kinetics of disappearance of galactose from the plasma after a rapid intravenous injection
Amer. J. Physiol. 141 (1944) 368

30. DOST F.H.:
Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit
Georg Thieme Verlag, Leipzig 1953

31. DOST F.H.:
Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz
Klin. Wschr. 36 (1958) 655

32. DOST F.H.:
Was ist Pharmakokinetik ?
Dtsch. med. Wschr. 92 (1964) 268

33. DOST F.H., MEDGYESI G.:
Zur Bestimmung der Parameter von Bateman-Funktionen
Z. Naturforsch. 19 b (1964) 174

34. EL-MOFTY S.K., SCRUTTON M.C., SERRONI A., NICOLINI C., FARBER J.L.:
Early, reversible plasma membrane injury in galactosamine-induced liver cell death
Amer. J. Pathol. 79 (1975) 579

35. FISCHER W., WEINLAND H.:
Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

36. FÖRSTER H., HASLBECK M., MEHNERT H.:
Untersuchungen an Gesunden und an leberkranken Patienten nach intravenöser und oraler Galaktosebelastung
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73 (1967) 245

37. FORSANDER O.A.:
The galactose tolerance test as a mearuement of the redox potential of the liver
Scand. J. clin. lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 143

38. GAMMELTOFT A., KJERULF-JENSEN K.:
The mechanism of renal excretion of fructose and galactose in rabbit, cat, dog and man
Acta Physiol. Scand. 6 (1943) 368

39. GIBALDI M., BOYES R.N., FELDMAN S.:
Influence of first-pass effect of availability of drugs on oral administration
J. Pharm. Sci. 60 (1971) 1338

40. GITZELMANN R.:
D-Galaktose-1-Phosphat. Bestimmung als Galaktose nach Phosphatabspaltung
in Bergmeyer H.-U., Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim/bergstr., (1970) 1253

41. GORESKY C.A., BACH G.G., NADEAU B.E.:
The transport and net removal of galactose.
On the uptake of materials by the intact liver
J. clin Invest. 52 (1973) 991

42. GRIMM L., BIRCHER J., PREISIG R.:
14-C-galactose breath test (GBT): A simple and specific procedure to quantitative liver funktion
European Assoc. for the study of the liver, 13th Meeting, Padua/Italy (1978)

43. GRÖN M., BRUNSWIG D., MERSCH-BAUMERT K., CONRADT M., HÜRDER M.H., LAUN A., LIEHR H., KRAUSS H., RICHTER E.:
Gerinnungsstörungen bei der "Galaktosamin-Hepatitis" der Ratte
Acta Hepato-Gastroenterol. 19 (1972) 103

44. GRÖN M., LIEHR H., GRÖN W., RASENACK U., BRUNSWIG D.:
Influence of liver RES on toxic liver damage due to galactosamine
Acta Hepato-Gastroenterol. 21 (1974) 5

45. GRÖN M., LIEHR H., RASENACK U.:
Significance of endotoxaemia in experimental "Galactosamine-Hepatitis" in rats
Acta Hepato-Gastroenterol. 24 (1977) 64

46. GRÖN M., RICHTER E.:
Unveröffentl. Ergebnisse

47. HALPERN A., BIRCHER J., TAUBER J., BLANKART R., RÜSLER H., PREISIG R.:
Spezifische Leberfunktion: das Lebervolumen als Referenz-parameter der Funktion
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 736

48. HENNECKE A., KÖNIG K.J., SÖDHOF H.:
Oraler Galaktosetoleranztest bei Leberkrankheiten.
Untersuchungen zur Methodik und zur Bewertung der Ergebnisse
Dt. med. Wschr. 97 (1972) 109

49. HENNING R., KNODEL W.:
Die intravenöse Galaktosebelastung.
Enzymatische Substratbestimmung im Kapillarblut
Med. Welt Nr. 1, (1969) 7

50. HERI M., BIRCHER J.:
Die Galaktose-Eliminationskapazität, ein zuverlässiger Test zur quantitativen Erfassung der Leberfunktion
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 735

51. HERMAN R.H.:
Hydrolysis and absorption of carbohydrates and adaptive responses of the jejunum
In: Sepple H.L., McNutt K.W. (Hrsg.), Sugars in nutrition. The Nutrition Foundation. Academic Press New York, 145 (1974)

52. HOHORST H.J., KREUTZ F.H., BÖCHER T.:
Über Metabolitgehalt und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte
Biochem. Zeitschr. 332 (1959) 18

53. HOLDSWORTH C.D., DAWSON A.M.:
The absorption of monosaccharides in men
Clin. Sci. London 27 (1964) 371

54. INOUYE T., SCHNEIDER J., HSIA D.:
Enzymatic oxidation of galactose-6-phosphate
Nature (London) 204 (1964) 1304

55. ISSELBACHER K.J., ANDERSON E.P., KURAHASHI K., KALCKAR H.M.:
Congenital galactosaemia, a single enzymatic block in galactose metabolism
Science 123 (1956) 635

56. ISSELBACHER K.J., KRANE S.M.:
Studies on the mechanism of the inhibition of galactose oxidation by ethanol
J. biol. Chem. 236 (1959) 2394

57. JÄKEL L., GRON E.:
Bestimmung, Eigenschaften und postnatale Entwicklung der Galaktokinase in der Schweineleber
Acta biol. med. germ. 36 (1977) 1035

58. KAHLER H., MACHOLD K.:
Ober das Verhalten des Blutzuckers nach Einnahme von Galaktose
Wien. klin. Wschr. 35, I (1922) 414

59. KALCKAR H.M., ANDERSON E.P., ISSELBACHER K.J.:
Galactosemia, a congenital defect in a nucleotide transferase
Biochim. Biophys. Acta 20 (1956) 262

60. KALCKAR H.M.:
Biochemical mutations in man and micro-organisms
Science 125 (1957) 105

61. KEIDING S.:
Galactose elimination capacity in the rat
Scand. J. clin. lab. Invest. 31 (1973) 319

62. KEIDING S., ANDREASEN P.B., FAUERHOLDT L.:
Effect of phenobarbital induction on galactose elimination capacity in the rat
Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 2293

63. KEIDING S.:
Effect of ethanol and fructose on galactose elimination in rat
Scand. J. clin. lab. Invest. 34 (1974) 91

64. KEIDING S.:
Hepatic elimination kinetics: The influence of hepatic blood flow on clearance determinations
Scand. J. clin. lab. Invest. 36 (1976) 113

65. KEIDING S., JOHANSEN S., WINKLER K., TØNNESEN K., TYGSTRUP N.:
Michaelis-Menten kinetics of galactose elimination by the isolated perfused pig liver
Amer. J. Physiol. 230 (1976) 1302

66. KEIDING S., CHIARANTINI E.:
Effect of sinusoidal perfusion on galactose elimination kinetics in perfused rat liver
J. Pharmacol. exp. Ther. 205 (1977) 465

67. KEIDING S., JOHANSEN S., TØNNESEN K.:
Kinetics of ethanol inhibition of galactose elimination in perfused pig liver
Scand. J. clin. lab. Invest. 37 (1977) 487

68. KEPPLER D., LESCH R., REUTTER W., DECKER K.:
Experimental hepatitis induced by D-galactosamine
Exp. molec. Pathol. 9 (1968) 279

69. KEPPLER D., REUTTER W., LESCH R., DECKER K.:
Untersuchungen zum Mechanismus der Galaktosamin-induzierten Hepatitis
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 75 (1969) 361

70. KEPPLER D., RUDIGIER J., BISCHOFF E., DECKER K.:
The trapping of uridine phosphates by D-galactosamine, and 2-deoxy-galactose. (A study on the mechanism of Galactosamine-Hepatitis)
Europ. J. Biochem. 17 (1970) 246

71. KEPPLER D., RUDIGIER J., DECKER K.:
Trapping of uridine phosphates by D-galactose in ethanol-treated livers
FEBS Letters 11 (1970) 193

72. KEPPLER D., DECKER K.:
Der Wirkungsmechanismus von D-Galaktosamin in der Leber
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 1182

73. KEPPLER D., PANSCH J., DECKER K.:
Selective uridine triphosphate deficiency induced by D-galactosamine in liver and reversed by pyrimidine nucleotide precursors. (Effect on ribonucleic acid synthesis)
J. biol. Chem. 249 (1974) 211

74. KIELHORN A., GLADTKE E.:
Die Stoffwechselkinetik der Galaktose beim Kind
Dtsch med. Wschr. 97 (1972) 462

75. KONISHI Y., SHINOZUKA H., FARBER J.L.:
The inhibition of rat liver nuclear ribonucleic acid synthesis by galactosamine and its reversal by uridine
Laboratory Invest. 30 (1974) 751

76. KRAUSE W., HEY D., LEINWEBER B.:
Die Hämostase im Verlauf der Galaktosaminhepatitis
Klin. Wschr. 50 (1972) 386

77. KURPPA K., KESÄNIEMI A., SALASPURO M.:
Comparison between peroral and intravenous galactose tolerance tests with and without ethanol
Scand. J. clin. lab. Invest. 27, Suppl. 116 (1971) 55

78. KURZ G., WALLENFELS K.:
D-Galaktose. UV-Test mit Galaktose-Dehydrogenase
In: Bergmeyer H.-U., Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., (1970) 1241

79. LELOIR L.F.:
Enzymatic transformation of uridine diphosphate glucose into galactose derivative
Arch. Biochem. Biophys. 33 (1951) 186

80. LESCH R., REUTTER W., KEPPLER D., DECKER K.:
Das morphologische Bild der Galactosaminschädigung der Rattenleber
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 75 (1969) 358

81. LIEHR H., GRON M., THIEL H., KRAUSS H., ROST R.:
Hepatic blood flow in rats with galactosamine-hepatitis
Acta Hepato-Gastroenterol. 19 (1972) 259

82. LIEHR H., GRON M., RICHTER E., THIEL H., KRAUSS H., BRACHTEL D.:
Hypovolämie und Hämokonzentration bei der "Galaktosamin-Hepatitis" der Ratte
Klin. Wschr. 50 (1972) 524

83. LIEHR H., GRON M., SEELIG H.-P., SEELIG R., REUTTER W., HEINE W.-D.:
On the pathogenesis of galactosamine-hepatitis. Indications of extrahepatocellular mechanisms responsible for liver cell death
Virchows Arch. B Cell Path. 26 (1978) 331

84. LIEHR H., GRON M., SEELIG H.-P., SEELIG R., RASENACK.:
Synergistic action af hepatocyte membrane defect and activated complement system in liver cell death.
(An experimental approach to fulminant hepatic failure)
Acta Hepato-Gastroenterol. 25 (1978) 105

85. LINDSKOV J.:
Differences in concentration of galactose in arterial, capillary, and venous blood following a single intravenous injection
Scand. J. clin. lab. Invest. 26 (1970) 221

86. MAAZ E., HOFFRICHTER E.:
Über den Wert verschiedener Modifikationen des oralen Galaktosetoleranztests als Leberfunktionsprobe
Zschr. inn. Med. 27 (1972) 554

87. MALEY F., TARENTINO A.L., McGARRAHAN J.F., Del GIACCO R.:
The metabolism of D-galactosamine and N-acetyl-D-galactosamine in rat liver
Biochem. J. 107 (1968) 637

88. MASON M.F., HAWLEY G., SMITH A.:
Application of saturation principle to estimate of funktional hepatic mass in normal dogs
Amer. J. Physiol. 152 (1948) 42

89. MAXWELL E.S.:
The enzymic inter-conversion of uridine diphospho-galactose and uridine diphospho-glucose
J. biol. Chem. 229 (1957) 139

90. MEDLINE A., SCHAFFNER F., POPPER H.:
Ultrastructural features in galactosamine-induced hepatitis
Exp. molec. Pathol. 12 (1970) 201

91. MEHNERT H., FÖRSTER H., MEHNERT B., KUTZSCHENBACH v. B., THÖRING I., ARBOGAST K.:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galaktose und Lactose am Menschen und an der Ratte. 1. Mitteilung. Untersuchungsgut und Methodik, Voruntersuchungen, Kritik
Klin. Wschr. 41 (1963) 540

92. MEHNERT H., FÖRSTER H., STUHLFAUTH K., MEHNERT B., GESER K., LANGER M.:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galaktose und Lactose am Menschen und an der Ratte. 2. Mitteilung. Glucose- und Galaktose-Resorption
Klin. Wschr. 41 (1963) 544

93. MEHNERT H., HASLBECK M., FÖRSTER H.:
Über den Wert der Galaktosebelastungsprobe bei enzymatischer Bestimmung der Galaktose im Blut.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 1899

94. MÖLLER-BERGHAUS G., REUTER C.:
Disseminated intravascular coagulation in galactosamine-induced experimental hepatitis
Thrombosis Research 1 (1972) 473

95. NKWO A., LORENTZ K.:
Intravenöser Galaktosetoleranztest.
Methodik, Ergebnisse, klinischer Wert
Z. Gastroenterol. 8 (1970) 312

96. PESCH L.A., SEGAL S., TOPPER Y.J.:
Progesterone effects on galactose metabolism in prepubertal patients with congenital galactosemia and in rats maintained on high galactose diets
J. clin. Invest. 39 (1960) 178

97. QUAN-MA R., WELLS H., WELLS W., SHERMAN F., EGAN T.:
Galactitol in the tissues of a galactosemic child
Amer. J. Dis. Child 112 (1966) 477

98. RANEK L., ANDREASEN P.B., TYGSTRUP N.:
Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure
Gut 17 (1976) 959

99. REUTTER W., LESCH R., KEPPLER D., DECKER K.:
Galaktosamin-Hepatitis
Die Naturwissenschaften 55 (1968) 497

100. REUTTER W., KEPPLER D., LESCH R., DECKER K.:
Zum Glykoproteidstoffwechsel bei der Galaktosamin-induzierten Hepatitis
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 75 (1969) 363

101. REUTTER W., BACHMANN W.:
Galaktosamin-Hepatitis: Schädigung der Plasmamembran nach Gabe von D-Galaktosamin
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 1177

102. RICHTER E., GRÖN M., LAUN A., STARGART M., LEINWEBER B., KÖHN H.A.:
Klinisch-chemische, biochemische und histologische Untersuchungen bei der Galaktosamin-Hepatitis der Ratte
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970)

103. ROBINSON E.A., KALCKAR H.M., TROEDSSON H.:
On the loss of uridine diphosphogalactose-4-epimerase activity in L cell cultures and in tumor cells
Biochem. biophys. Res. Commun. 13 (1963) 313

104. ROE J.H., COWGILL G.R.:
The metabolic fate of galactose in adult dogs and rabbits
Amer. J. Physiol. 111 (1935) 530

105. ROMMEL K., GRIMMEL K.:
Oraler Galaktosetoleranztest. Diagnostische Kriterien und biologische Streuung bei Lebergesunden und Leberkranken
Med. Klin. 61 (1966) 1735

106. ROMMEL K., BÖHMER R., ADAM W.E.:
Der intravenöse Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe
Schweiz. med. Wschr. Nr. 15, Bd. 97 (1967) 484

107. ROMMEL K., GRIMMEL K.:
Der orale Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage der Dosierung
Med. Klin. 62 (1967) 168

108. ROMMEL K., BERNT E., SCHMITZ F., GRIMMEL K.:
Enzymatische Galaktosebestimmung im Blut und oraler Galaktosetoleranztest
Klin. Wschr. 46 (1968) 936

109. ROMMEL K.:
Analogrechneranalyse der intestinalen Absorption dargestellt am Beispiel der Galaktoseabsorption
Verh. dtsch. Ges. Path., 53. Tagung

110. ROMMEL K., GRIMMEL K.:
Analogrechneranalyse über den Einfluß des Insulins auf den Galaktosestoffwechsel des Menschen
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7 (1969) 264

111. ROMMEL K., RAPTIS S., BURKHARDT H., ENDRES O.:
Seruminsulin bei Galaktose- und Galaktose-Glucose-Resorption
Z. Gastroenterol. 7 (1969) 188

112. ROMMEL K.:
Endokrine Regulation des Galaktosestoffwechsels
Med. Welt 21/36 (1970) 1554

113. ROSENSWEIG N.S., STIFEL F.B., HERMAN R.H.:
Dietary regulation of the galactose-metabolizing enzymes in human jejunum
J. lab. clin. Med. 72 (1968) 1009

114. ROWLAND M.:
Influence of route of administration on drug availability
J. Pharm. Sci. 61 (1972) 70

115. ROWLAND M., BENET L.Z., GRAHAM G.G.:
Clearance concepts in pharmacokinetics
J. Pharmacokin. Biopharmac. 1/2 (1973) 123

116. ROYLE G., KETTLEWELL G.W., ILIC V., WILLIAMSON D.H.:
The metabolic response to galactose as a measure of hepatic glucose release in man
Clin. Sci. molec. Med. 54 (1978) 107

117. ROYLE G., KETTLEWELL G.W., ILIC V., WILLIAMSON D.H.:
Galactose and hepatic metabolism in malnutrition and sepsis in man
Clin. Sci. molec. Med. 55 (1978) 199

118. SALASPURO M.P.:
Ethanol inhibition of galactose oxidation as related to the redox state of the fatty liver
Scand. J. clin. lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 145

119. SALASPURO M.P., SALASPURO A.E.:
The effect of ethanol on galactose elimination in rats with normal and choline-deficient fatty livers
Scand. J. clin. lab. Invest. 22 (1968) 49

120. SALASPURO M.P., KESÄNIEMI Y.A.:
Intravenous galactose elimination test with and without ethanol loading in various clinical conditions
Scand. J. Gastroent. 8 (1973) 681

121. SEGAL S., BLAIR A.:
Some observations on the metabolism of D-galactose in normal man
J. clin. Invest. 40 (1961) 2016

122. SEIFERT H.:
Intravenöse und orale Galactosebelastung bei Ratten mit ANIT-Cholestase. Vergleich der Kinetik in vivo mit dem Galactosemetabolismus in der Leber in vitro
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1979) in Vorbereitung

123. SHAND D.G., KORNHAUSER D.M., WILKINSON G.R.:
Effects of route of administration and blood flow on hepatic drug elimination
J. pharm. exp. Ther. 195, 3 (1975) 424

124. SHERMAN J.R., ADLER J.:
Galactokinase from Escherichia coli
J. biol. Chem. 238 (1963) 873

125. SHERMAN J.R.:
Rapid enzyme assay technique utilizing radioactive substrate, ion-exchange paper, and liquid scintillation counting
Analyt. Biochem. 5 (1963) 548

126. SHINOZUKA H.:
Ultrastruktural study of the liver cell injury due to UTP deficiency
Virchows Arch. B Cell Path. 15 (1974) 119

127. SHREEVE W.W., SHOOP J.D., OTT D.G., McINTEER B.B.:
Test for alcoholic cirrhosis by conversion of (14 C)- or (13 C)-galactose to exspired CO_2
Gastroenterol. 71 (1976) 98

128. SMITH G.W., HULBANNI S.V.:
Hepatic galactose metabolism after side-to-side portocaval shunt
J. surg. Res. 15 (1973) 163

129. STENSTAM T.:
Peroral and intravenous galactose test.
A comparative study of their significance in different conditions
Acta med. scand., Suppl. 177 (1946)

130. STIFEL F.B., HERMAN R.H., ROSENSWEIG N.S.:
Dietary regulation of galactose-metabolizing enzymes: Adaptive changes in rat jejunum
Science 162 (1968) 692

131. STRACK E., BEYREISS K., MÖLLER F.:
Über Blutspiegel, Ausscheidung und Umsatz von Galaktose unter Dauerinfusion beim Kaninchen
Z. ges. exp. Med. 137 (1963) 367

132. TENGSTRÖM B.:
Renal excretion of galactose in man, with determination of the maximal tubular reabsorption for galactose
Scand. J. clin. lab. Invest. 21 (1968) 321

133. TENGSTRÖM B.:
An intravenous galactose tolerance test with an enzymatic determination of galactose. A comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary diseases
Scand. J. clin. lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 132

134. TENGSTRÖM B., HJELM M., VERDIER de C.-H., WERNER I.:
Intravenous galactose tolerance test with the use of an enzymatic method for the determination of galactose
Amer. J. Digest. Dis. 12 (1967) 853

135. TENGSTRÖM B.:
An intravenous galactose tolerance test and its use in hepatobiliary diseases
Acta med. scand. 183 (1968) 31

136. TYGSTRUP N.:
The galactose elimination capacity in controll subjects and in patients with cirrhosis of the liver
Acta med. scand. 175 (1964) 281

137. TYGSTRUP N.:
The galactose elimination capacity in relation to clinical and laboratory findings in patients with cirrhosis
Acta med. scand. 175 (1964) 291

138. TYGSTRUP N., WINKLER K.:
Kinetics of galactose elimination
Acta physiol. scand. 32 (1954) 354

139. TYGSTRUP N., WINKLER K.:
Galactose blood clearance as a measure of hepatic blood flow
Clin. Sci. 17 (1958) 1

140. TYGSTRUP N.:
The urinary excretion of galactose and its significance in clinical intravenous galactose tolerance tests
Acta physiol. scand. 51 (1961) 263

141. TYGSTRUP N.:
Determination of the hepatic galactose elimination capacity after a single intavenous injection in man. (The reproducibility and the influence of uneven distribution)
Acta physiol. scand. 58 (1963) 162

142. TYGSTRUP N.:
Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection
Scand. J. clin. lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 118

143. TYGSTRUP N., WINKLER K., LUND N., ENGELL H.C.:
A clinical method for determination of plasma galactose in tolerance tests
Scand. J. clin. lab. Invest. 6 (1954) 43

144. TYGSTRUP N., LUNDQUIST F.:
The effect of ethanol on galactose elimination in man
J. lab. clin. Med. 59 (1962) 102

145. TYGSTRUP N., SCHMIDT A., THIEDEN H.I.D.:
The galactose utilization rate in liver slices from man and rat and its relation to the lactate/pyruvate ratio of the medium
Scand. J. clin. lab. Invest. 28 (1971) 27

146. UEXKÜLL v. T.:
Über den diagnostischen Wert der Blutzuckerkurve nach per-oraler Galaktosebelastung
Dtsch. med. Wschr. 11 (1939) 415

147. UEXKOLL v. T.:
Galaktose und Insulin
Z. klin. Med. 140 (1942) 327

148. VERDIER de C.-H., HJELM M.:
A galactose oxidase method for the determination of galactose in blood plasma
Clin. chim. Acta 7 (1962) 742

149. VILSTRUP H.:
The galactose elimination capacity as a quantitative measure of liver funktion in acute carbon tetrachloride intoxication of rats
Europ. J. clin. Invest. 8 (1978) 317

150. VOS de M., DEMEULENAERE L.:
Le test au galactose peroral et au galactose intraveineux en pathologie hépatique
Acta gastroent. belg. 35 (1972) 7

151. WALDSTEIN S., ARCILLA R.:
Measurement of hepatic blood flow by clearance methods
Amer. J. Digest. Dis. 3 (1958) 137

152. WALDSTEIN S., GREENBURG L.A., BIGGS A.D., CORN L.:
Demonstration of hepatic maximum removal capacity (Lm) for galactose in humans
J. lab. clin. Med. 55 (1960) 462

153. WALKER D.G., KHAN H.H.:
Some properties of galactokinase in developing rat liver
Biochem. J. 108 (1968) 169

154. WALLENFELS K., KURZ G.:
Über die Spezifität der Galaktose-Dehydrogenase aus Pseudomonas saccharophilia und deren Anwendung als analytisches Hilfsmittel
Biochem. Z. 335 (1961) 559

155. WELCH J.P., PARBHOO S.P.:
Galactose elimination capacity in the intact and isolated pig liver
Surgery 74 (1973) 708

156. WERNZE H., WAGNER F.:
Hepatische Galaktose-Eliminationskapazität bei chronischer Niereninsuffizienz
Klin. Wschr. 51 (1973) 933

157. WIERZUCHOWSKI M.:
Intermediärer Kohlenhydratstoffwechsel. IX. Mitteilung:
Intravenöse Galaktoseassimilation unter dem Einfluß der Hormone, des Hungers und der Nahrungsfaktoren
Biochem. Z. 237 (1931) 92

158. WILKINSON G.R., SHAND D.G.:
A physiological approach to hepatic drug clearance
Clin. Pharm. Therap. 18 (1975) 377

159. WINKLER K., BASS L., KEIDING S., TYGSTRUP N.:
The effect of hepatic perfusion on the assessment of kinetic constants
In: Lundquist F. and Tygstrup N. (eds.), Regulation of the hepatic metabolism, Munksgaard, Copenhagen (1974) 797

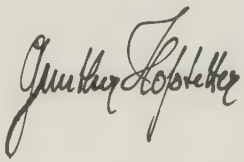
LEBENSLAUF

Am 12. Juni 1956 wurde ich, Gunther Hofstetter, als Sohn des Beamten Herrn Markus Hofstetter und seiner Frau Elvira, geborene Stark, in Würzburg geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Goethe-Schule Würzburg, und von 1966 bis 1973 das Röntgen-Gymnaisum Würzburg. Das Abiturjahr verbrachte ich am Friedrich-Koenig-Gymnasium in Würzburg, wo ich im Frühjahr 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg das Studium der Medizin auf, welches ich im April 1981 mit bestandenem 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung beendigte.

Würzburg, den 5. Mai 1981



Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80